

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 6 月 27 日 (27.06.2002)

PCT

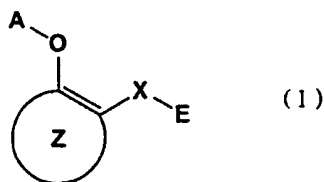
(10) 国際公開番号  
WO 02/49632 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/055, 31/166, 31/12, 31/18, 31/167, 31/136, 31/17, 31/695, 31/5375, 31/357, 31/404, 31/44, 31/498, 31/403, 31/415, 31/421, 31/422, 31/433, 31/428, 31/505, 31/47, 31/40, 31/381, 31/426, 31/437, 31/4402, 31/4453, 31/445, C07D 295/192, 321/10, 213/82, 209/42, 241/44, 209/88, 333/68, 231/40, 263/48, 413/14, 285/12, 213/75, 239/47, 209/08, 209/42, 215/38, 209/88, 207/325, 333/24, 277/30, 471/04, 213/56, 295/192, 211/16, 207/48, 213/76, 277/46, 277/56, 413/14, C07C 235/60, 233/75, A61P 43/00, 19/02, 29/00, 37/06, 17/00, 21/00, 21/04, 9/00, 1/04, 1/16, 13/12, 1/18, 19/06, 9/10, 17/06, 37/08, 11/00, 3/04, 3/10, 3/06, 27/02, 25/28, 35/00, 35/02, 15/00
- (30) 優先権データ:  
特願 2000-383202  
2000 年 12 月 18 日 (18.12.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 医薬分子設計研究所 (INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
(73) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 武藤 進 (MUTO, Susumu) [JP/JP]; 〒184-0003 東京都小金井市緑町1-6-7 メイプルコーポB202 Tokyo (JP). 永野辰夫 (NAGANO, Tatsuo) [JP/JP]; 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷1-7-3 第一西谷ビル401号 Tokyo (JP). 早乙女智美 (SAOTOME, Tomomi) [JP/JP]; 〒165-0022 東京都中野区江古田3-7-14 グリュックハイム206 Tokyo (JP). 板井昭子 (ITAI, Akiko) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文京区本郷5-16-6 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/11084
- (22) 国際出願日: 2001 年 12 月 18 日 (18.12.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語

[続葉有]

(54) Title: INHIBITORS AGAINST THE PRODUCTION AND RELEASE OF INFLAMMATORY CYTOKINES

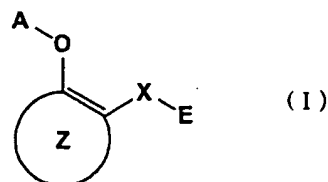
(54) 発明の名称: 炎症性サイトカイン産生遊離抑制剤



(57) Abstract: Medicines having inhibitory activity against the activation of NF-κB, which contain as the active ingredient compounds represented by the general formula (I) (wherein X is a connecting group; A is hydrogen or acetyl; E is aryl or heteroaryl; and Z is arene or heteroarene) or pharmacologically acceptable salts thereof: (I)

(57) 要約:

一般式 (I) (Xは連結基を表し、Aは水素原子又はアセチル基を表し、Eはアリアル基又はヘテロアリアル基を表し、環Zはアレーン又はヘテロアレーンを表す) で表される化合物又は薬理学的に許容される塩を有効成分として含み、NF-κB活性化阻害作用を有する医薬。:



WO 02/49632 A1

## WO 02/49632 A1



(74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.);  
〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目8番7号 京橋日殖  
ビル8階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

### 炎症性サイトカイン産生遊離抑制剤

#### 技術分野

本発明は、インターロイキン（IL）-1、IL-6、IL-8、腫瘍壊死因子（TNF- $\alpha$ ）などの炎症性サイトカインの産生遊離抑制作用及びNF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬に関する。

#### 背景技術

炎症はさまざまな侵襲に対する基本的な生体防御反応であり、そこでは炎症性サイトカインであるインターロイキン（IL）-1やTNF- $\alpha$ （腫瘍壊死因子）が重要な役割を担っていることが知られている。炎症性サイトカインや炎症性細胞接着因子の遺伝子解析が進み、これらが共通の転写因子（転写調節因子とも呼ぶ）で制御されていることが明らかになってきた。この転写因子がNF- $\kappa$ B（NF $\kappa$ Bと記されることもある）と呼ばれているタンパク質である（Clark B. D., et al., Nucl. Acids Res., 14, 7898(1984); Nedospasov S. A., et al., Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 51, 611(1986)）。

このNF- $\kappa$ Bはp65（Rel Aとも称する）とp50（NF- $\kappa$ B-1とも称する）とのヘテロ二量体（複合体とも称する）であり、通常、外界刺激の無い状態ではI- $\kappa$ Bと結合し、不活性型として細胞質に存在する。I- $\kappa$ Bはさまざまな外界刺激（酸化的ストレス、サイトカイン、リポ多糖、ウィルス、UV、フリーラジカル、プロテインキナーゼCなど）によってリン酸化を受けユビキチン化し、その後プロテアゾームで分解される（Verma I. M., Stevenson J. K., et al., Genes Dev., 9, 2723-2735(1995)）。I- $\kappa$ Bから離れたNF- $\kappa$ Bは速やかに核内に移行し、NF- $\kappa$ Bの認識配列を持つプロモーター領域に結合することにより、転写因子としての役割を果たしている。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1997年になって、 $I-\kappa B$ のリン酸化に関与するリン酸化酵素 ( $I\kappa B$  キナーゼと称して  $IKK$  と略される) が同定された (DiDonation J., Hayakawa M., et al., Nature, 388, 548-554(1997); Regnier C. H., Song H. Y., et al., Cell, 90, 373-383(1997))。  $IKK$  には互いによく似ている  $IKK-\alpha$  ( $IKK1$  とも称する) と  $IKK-\beta$  ( $IKK2$  とも称する) が存在しており、この二つは複合体を形成して  $I\kappa B$  と直接結合して  $I\kappa B$  をリン酸化することが知られている (Woronicz J. D., et al., Science, 278, 866-869(1997); Zandi, E., et al., Cell, 91, 243-252(1997))。

最近、抗炎症剤として汎用されているアスピリンにシクロオキシゲナーゼ阻害作用以外の作用機序が想定されており、これら  $NF-\kappa B$  活性化抑制によるものであることが知られている (Kopp E., et al., Science, 265, 956-959(1994))。さらに、アスピリンは  $I\kappa B$  キナーゼである  $IKK-\beta$  に  $ATP$  と競合して可逆的に結合し、 $I\kappa B$  のリン酸化を阻害することで、 $NF-\kappa B$  の遊離、活性化を抑制していることが明らかになった (Yin M. J., et al., Nature, 396, 77-80(1998))。しかし、十分に  $NF-\kappa B$  活性化を抑制するためには大用量のアスピリンを投与する必要があり、プロスタグランジン合成阻害による胃腸障害や抗血液凝固作用による出血傾向の増大等の副作用発生が高い確率で起こりえる可能性があることから、長期使用には適さない。

アスピリン以外にも  $NF-\kappa B$  活性化抑制作用を有していることが明らかになった薬剤が知られている。デキサメタゾンなどのグルコルチコイド (ステロイドホルモン) はその受容体 (グルコルチコイド受容体と呼ばれている) と結合することによって  $NF-\kappa B$  活性化を抑制しているが (Scheinman R. I., et al., Science, 270, 283(1995))、感染症の増悪、消化性潰瘍の発生、骨密度の低下、中枢作用などの重篤な副作用があることより長期使用に適さない。免疫抑制剤であるイソキサゾール系薬剤レフルノミドも  $NF-\kappa B$  抑制作用を有しているが (Manna S., et al., J. Immunol., 164, 2095-2102(1999))、重篤な副作用があることからこれも長期使用には適さない。その他、 $NF-\kappa B$  活性化阻害



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

剤としては、置換ピリミジン誘導体(特表平 11 - 512399 号公報、特表平 11 - 512399 号公報、J. Med. Chem., 41, 413(1998))、キサンチン誘導体(特開平 9-227561 号公報)、イソキノリン誘導体(特開平 10-87491 号公報)、インダン誘導体(W000/05234 号公報)、エボキシキノマイシン C、D 及びその誘導体(特開平 10-45738 号公報、Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 865-869(2000)) が知られているが、NF- $\kappa$ B 活性化阻害の作用機構及び作用している受容体又は蛋白質については明らかにされていない。

#### 発明の開示

I $\kappa$ B のリン酸化を直接引き起こす IKK- $\beta$  をターゲットとして IKK- $\beta$  特異的な阻害化合物を見出すことは、他のシグナル伝達経路に影響を及ぼさず、つまり重篤な副作用を示さずに目的とする炎症性サイトカインの産生遊離抑制作用及び炎症性細胞接着分子の産生抑制を示すことが期待される。また、前記の外界刺激により NF- $\kappa$ B 活性化がおこり炎症性サイトカインなどのタンパク質が発現していることになるが、炎症性サイトカインの中で、特に TNF- $\alpha$  とインターロイキン(IL)-1 はその遺伝子発現自体が NF- $\kappa$ B によって正に制御されて正のフィードバック・ループ[TNF- $\alpha$   $\rightarrow$  NF- $\kappa$ B  $\rightarrow$  TNF- $\alpha$ ]を構成し、炎症の慢性化の一端を担うものと考えられていることから(第 18 回日本炎症学会、シンポジウム「抗リウマチ薬の作用機序と新しい展開」、東京、2000 年)、上記 IKK- $\beta$  をターゲットした特異的阻害化合物は慢性化した炎症性疾患並びに TNF- $\alpha$ 、IL-1 により引き起こされる疾患への有用な薬剤になることが期待される。

従って、本発明の課題は、炎症性サイトカインが関与している炎症性疾患、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患、骨粗鬆症などの骨疾患などに対する予防及び/又は治療に有用な医薬を提供することにある。また、本発明の別の課題は、IKK- $\beta$  を特異的に阻害することにより副作用を回避することができ、かつ NF- $\kappa$ B 活性化阻害作用を有する炎症性サイトカイン産生遊離抑制剤を提供す

WO 02/49632

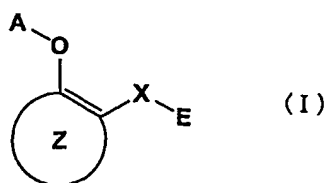
PCT/JP01/11084

ることにある。

本発明者は、上記の課題を解決すべく、コンピューター利用の分子設計技術により IKK- $\beta$  選択的阻害による NF- $\kappa$ B 活性化阻害化合物の探索を実施した。PDB (Protein Data Bank) に構造が登録されているプロテインキナーゼより IKK- $\beta$  と相同性の高い適切なものを選抜し、それを鋳型としてホモロジーモデリングの手法を用いて IKK- $\beta$  の立体構造モデルを構築し、タンパク質への薬物分子の結合様式の自動探索プログラムを用い、アスピリンの IKK- $\beta$  の ATP 結合領域への結合様式と特徴的な分子間相互作用を解析した。その結果に基づいて、リガンドのタンパク質立体構造に基づく化合物 3 次元データベース自動検索プログラムを用い、市販化合物データベースに登録されている化合物の中からヴァーチャルスクリーニングにより IKK- $\beta$  の特異的阻害剤となり得る化合物を選定し、さらにその化合物について TNF- $\alpha$  刺激下での NF- $\kappa$ B 活性化抑制作用をレポーターアッセイ法にて確認した。それらの中で活性の強いものについて IKK- $\beta$  への結合様式及び相互作用を解析し、その結果に基づいて類縁体の化合物データベースからの探索及び合成を実施して本発明を完成するに至った。

本発明の医薬は、

(1) 下記一般式 (I) :



(式中、

X は、主鎖の原子数が 2 ないし 4 である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、

A は、水素原子又はアセチル基を表し、

E は、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

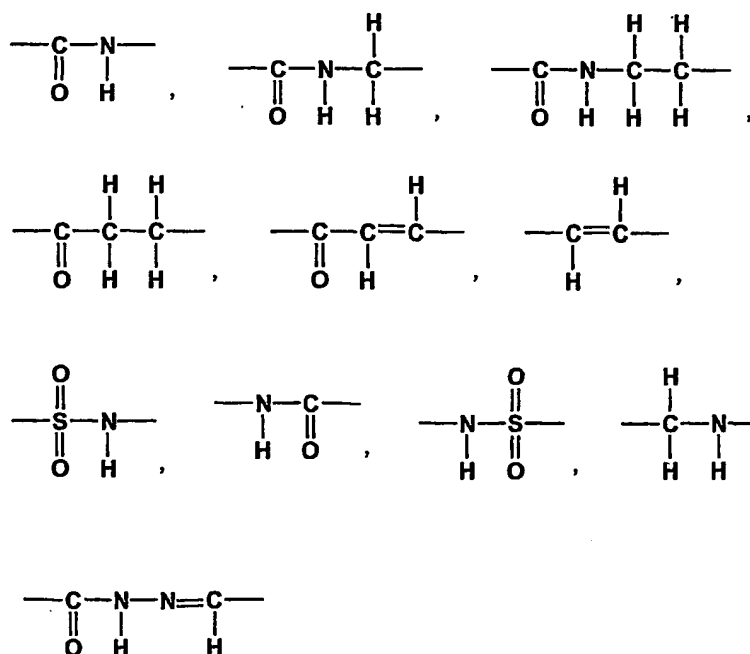
ロアリール基を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有しているもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有しているもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF-κB活性化阻害作用を有する医薬である。

これらのうち、好適な医薬としては、

(2) Xが、下記連結基群αより選択される基（該基は置換基を有しているもよい）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF-κB活性化阻害作用を有する医薬、

[連結基群α] 下記式：

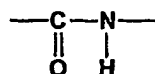


WO 02/49632

PCT/JP01/11084

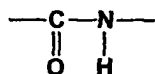
(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)

(3) Xが、下記式：



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)で表される基(該基は置換基を有していてもよい)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(4) Xが、下記式：



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)で表される基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(5) Aが、水素原子である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(6) 環Zが、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>のアレーン(該アレーンは、式-O-A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい)、又は6ないし13員のヘテロアレーン(該ヘテロアレーンは、式-O-A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

(7) 環Zが、下記環群 $\beta$ より選択される環（該環は、式-O-A（式中、Aは一般式(I)における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有しているもよい）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

〔環群 $\beta$ 〕ベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環、インドール環、キノキサリン環、カルバゾール環

(8) 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式(I)における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有しているもよいベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

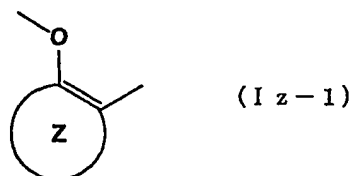
(9) 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式(I)における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である）で表される基の他に、下記置換基群 $\gamma-1z$ より選択される基をさらに有しているもよいベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

〔置換基群 $\gamma-1z$ 〕ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有しているもよいヒドロキシ基、置換基を有しているもよいアミノ基、置換基を有しているもよい炭化水素基、置換基を有しているもよいヘテロ環基、置換基を有しているもよいアシル基、置換基を有しているもよいウレイド基、置換基を有しているもよいチオウレイド基、置換基を有しているもよいジアゼニル基

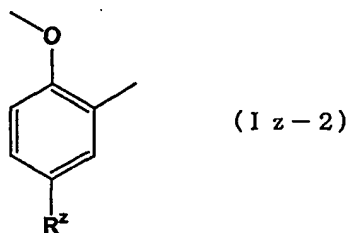
(10) 一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式(Iz-1):

WO 02/49632

PCT/JP01/11084



が下記式 (I z - 2) :



(式中、

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよいチオウレイド基、又は置換基を有していてもよいジアゼニル基を表す) である化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(11)  $R^2$ が、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ジ( $C_1 \sim C_6$ アルキル) -アミノ基、 $C_6 \sim C_{10}$ のアリール-カルボニル-アミノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基、 $C_7 \sim C_{16}$ のアラルキル基、置換基を有していてもよい5ないし6員のヘテロアリール基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル-カルボニル

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい5員のヘテロアリーールスルホニル基、置換基を有していてもよい6員の非芳香族ヘテロ環スルホニル基、又は置換基を有していてもよいジアゼニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(12)  $R^2$ が、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メトキシ基、ジメチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メチル基、tert-ブチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2,2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、フェニル基、2-フェネチル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-メチルチアゾール-4-イル基、2-ピリジル基、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジメチルスルファモイル基、アセチル基、イソブチリル基、メトキシカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノ基、(ピロール-1-イル)スルホニル基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル)チオウレイド基、(4-ニトロフェニル)ジアゼニル基、又は{[(4-ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(13)  $R^2$ が、ハロゲン原子である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(14) Eが、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>のアリール基、又は置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリール基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(15) Eが、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>のアリール基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(16) Eが、置換基を有していてもよいフェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(17) Eが、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基2個で置換されたフェニル基(該フェニル基はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基2個の他にさらに置換基を有していてもよい)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(18) Eが、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基2個で置換されたフェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(19) Eが、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、又は2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(20) Eが、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である化合物及



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(21) Eが、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基1個で置換されたフェニル基(該フェニル基はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基1個の他にさらに置換基(ただし、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基は除く)を有していてもよい)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(22) Eが、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基1個で置換されたフェニル基(該フェニル基はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基1個の他に、下記置換基群 $\gamma-1$ eより選択される基をさらに有していてもよい)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

[置換基群 $\gamma-1$ e] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、置換基を有していてもよいスルファニル基

(23) Eが、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基1個で置換されたフェニル基(該フェニル基はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基1個の他に、下記置換基群 $\gamma-2$ eより選択される基をさらに有していてもよい)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

[置換基群 $\gamma-2$ e] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基、置換基を有していてもよい5ないし6員の非芳香族ヘテロ環基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキルスルファニル基

(24) Eが、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-(トリフルオロメ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

チル) フェニル基、4-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-シアノ-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-メチル-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-メチル-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(メチルスルファニル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(1-ピロリジノ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、又は2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(25) Eが、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、又は3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(26) Eが、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(27) Eが、置換基（ただし、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基は除く）を有していてもよいフェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(28) Eが、下記置換基群 $\gamma-3e$ より選択される基を有していてもよいフェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

[置換基群 $\gamma-3e$ ] ハロゲン原子、ニトロ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアシル基

(29) Eが、下記置換基群 $\gamma-4e$ より選択される基で置換されたフェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

[置換基群 $\gamma-4e$ ] ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>のアリール基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキレン基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシ基置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル-カルボニル基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシ-カルボニル基

(30) Eが、フェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、3,4,5-トリクロロフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、3,5-ジニトロフェニル基、3,5-ジクロロ-

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

4-ヒドロキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、5- (1, 1-ジメチル) エチル-2-メトキシフェニル基、3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル基、ビフェニル-3-イル基、4-メトキシビフェニル-3-イル基、3-アセチルフェニル基、又は3, 5-ビス (メトキシカルボニル) フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(31) Eが、2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、又は5- (1, 1-ジメチル) エチル-2-メトキシフェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(32) Eが、置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリアル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(33) Eが、置換基を有していてもよいチエニル基、置換基を有していてもよいピラゾリル基、置換基を有していてもよいオキサゾリル基、置換基を有していてもよいチアゾリル基、置換基を有していてもよいチアジアゾリル基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよいピリミジニル基、置換基を有していてもよいインドリル基、置換基を有していてもよいキノリル基、又は置換基を有していてもよいカルパゾリル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

(34) Eが、置換基を有していてもよいチアゾリル基である化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

(35) Eが、下記置換基群 $\gamma-5e$ より選択される基を有していてもよいチアゾリル基である化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

[置換基群 $\gamma-5e$ ] ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、置換基を有していてもよいアシル基

(36) Eが、下記置換基群 $\gamma-6e$ より選択される基を有していてもよいチアゾリル基である化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬、

[置換基群 $\gamma-6e$ ] ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基、置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{10}$ のアラルキル基、置換基を有していてもよい6員の非芳香族ヘテロ環基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル-カルボニル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール-カルボニル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ-カルボニル基

(37) Eが、5-プロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル基、5-プロモ-4-(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル基、5-シアノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル基、5-フェニル-4-(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

エチル-5-エチルチアゾール-2-イル基、5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-ベンジル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル基、4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル基、4-フェニルチアゾール-2-イル基、4,5-ジメチルチアゾール-2-イル基、2-チアゾリル基、5-メチルチアゾール-2-イル基、4-エチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、5-カルボキシメチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-メチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-イソプロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(2-フェネチル)カルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(n-ブチル)-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-メチル-5-[(3-トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル基、又は5-(4-フルオロフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル基である化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF-κB活性化阻害作用を有する医薬、及び

(38) Eが、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-[(2,2-ジメチル)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

プロピオニル] チアゾール-2-イル基である化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬である。

本発明の医薬は、下記物質群  $\delta$  :

[物質群  $\delta$ ] 腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-8、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン $\beta$ 、細胞接着因子である ICAM-1、VCAM-1、ELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系クラス I、主要組織適合抗原系クラス II、 $\beta$ 2-マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイド A、アンジオテンシノーゲン、補体 B、補体 C4、c-myc、HIV の遺伝子由来の転写産物、HTLV-1 の遺伝子由来の転写産物、シミアンウイルス 40 の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウイルスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウイルスの遺伝子由来の転写産物

より選択される 1 又は 2 以上の物質の遺伝子の発現抑制剤として用いることができる。

また、本発明の医薬は炎症性サイトカイン産生遊離抑制剤として用いることができ、あるいは免疫抑制剤として用いることができる。本発明の医薬は、下記疾患群  $\varepsilon-1$

[疾患群  $\varepsilon-1$ ] 炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、癌腫・肉腫等の癌、代謝性疾患、循環器系疾患、血管増殖性疾患、敗血症性疾患、ウイルス性疾患、

又は NF- $\kappa$ B 活性化又は炎症性サイトカイン産生過剰に起因する下記疾患群  $\varepsilon-2$  :

[疾患群  $\varepsilon-2$ ] 慢性関節リウマチ、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、多発性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎症候群、抗リン脂質抗体症候群、スティル病、ベーチェット病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、活動性慢性肝炎、糸球体腎炎などの自己免疫疾患、慢性腎炎、慢性膵

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

炎、痛風、アテローム硬化症、多発性硬化症、動脈硬化、血管内膜肥厚、乾癬、乾癬性関節炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、花粉症等のアレルギー疾患、喘息、気管支炎、間質性肺炎、肉芽腫を伴う肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺血栓塞栓症、炎症性大腸炎、インスリン抵抗性、肥満症、糖尿病とそれに伴う合併症（腎症、網膜症、神経症、高インスリン血症、動脈硬化、高血圧、末梢血管閉塞等）、高脂血症、網膜症等の異常血管増殖を伴った疾患、肺炎、アルツハイマー症、脳脊髄炎、急性肝炎、慢性肝炎、薬物中毒性肝障害、アルコール性肝炎、ウイルス性肝炎、黄疸、肝硬変、肝不全、心房粘液腫、キャッスルマン症候群、メサングウム増殖性腎炎、腎臓癌、肺癌、肝癌、乳癌、子宮癌、膵癌、その他の固形癌、肉腫、骨肉腫、癌の転移浸潤、炎症性病巣の癌化、癌性悪液質、癌の転移、急性骨髄芽球性白血病等の白血病、多発性骨髄腫、レンネルトリンプ腫、悪性リンパ腫、癌の抗癌剤耐性化、ウイルス性肝炎および肝硬変等の病巣の癌化、大腸ポリープからの癌化、脳腫瘍、神経腫瘍、エンドトキシンショック、敗血症、サイトメガロウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス性網膜症、アデノウイルス性感冒、アデノウイルス性プール熱、アデノウイルス性眼炎、結膜炎、エイズ、ぶどう膜炎、その他バクテリア・ウイルス・真菌等感染によって惹起される疾患または合併症、全身炎症症候群等の外科手術後の合併症、経皮的経管的冠状動脈形成術後の再狭窄、虚血再灌流障害等の血管閉塞開通後の再灌流障害、心臓または肝臓または腎臓等の臓器移植後拒絶反応及び再灌流障害、

掻痒、食欲不振、倦怠感、慢性疲労症候群、骨粗鬆症、骨癌性疼痛等の代謝性骨疾患、移植前臓器保存時の臓器の劣化

より選択される 1 又は 2 以上の疾患の予防及び／又は治療のための医薬として用いることができる。

別の観点からは、本発明により、上記の（１）～（３８）の医薬の製造のための上記の各物質の使用が提供される。

また、本発明により、ヒトを含む哺乳類動物においてNF- $\kappa$ B活性化を阻害する方法であって、上記（１）～（３８）の医薬をヒトを含む哺乳類動物に投与



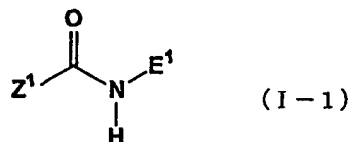
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

する工程を含む方法；ヒトを含む哺乳類動物において上記物質群  $\delta$  より選択される1又は2以上の物質の遺伝子の発現を抑制する方法であって、上記(1)～(38)の医薬をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；ヒトを含む哺乳類動物において炎症性サイトカイン産生遊離を抑制する方法であって、上記(1)～(38)の医薬をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；ヒトを含む哺乳類動物において免疫を抑制する方法であって、上記(1)～(38)の医薬をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；上記疾患群  $\varepsilon-1$  から選ばれる1又は2以上の疾患の予防及び／又は治療方法であって、上記(1)～(38)の医薬をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；及び、NF- $\kappa$ B活性化又は炎症性サイトカイン産生過剰に起因する上記疾患群  $\varepsilon-2$  より選択される1又は2以上の疾患の予防及び／又は治療方法であって、上記(1)～(38)の医薬をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

さらに、本発明により、

(1) 下記一般式 (I-1)：



(式中、

$\text{Z}^1$ は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基を表し、

$\text{E}^1$ は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のハロゲン化アルキル基2個で置換されたフェニル基（該フェニル基は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のハロゲン化アルキル基2個の他にさらに置換基を有していてもよい）を表す）で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物（ただし、下記化合物を除く。

・N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

・N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ドロキシベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド

・ 2-ヒドロキシ-N- [2, 3, 5-トリス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド) が提供される。

好適には、

(2) E<sup>1</sup>が、1個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基2個で置換されたフェニル基 (該フェニル基は、1個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基2個の他にさらに置換基を有していてもよい) である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

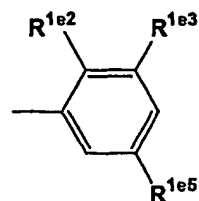
(3) E<sup>1</sup>が、3個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基2個で置換されたフェニル基 (該フェニル基は、3個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基2個の他にさらに置換基を有していてもよい) である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(4) E<sup>1</sup>が、3個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基2個で置換されたフェニル基である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(5) E<sup>1</sup>が、下記式:

WO 02/49632

PCT/JP01/11084



(式中、

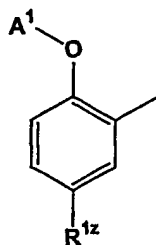
R<sup>1e2</sup>及びR<sup>1e3</sup>は、一方が水素原子、他方が3個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基を表し、

R<sup>1e5</sup>は、3個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基を表す)である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(6) E<sup>1</sup>が、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、又は2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(7) E<sup>1</sup>が、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(8) Z<sup>1</sup>が、下記式：



(式中、

A<sup>1</sup>は、水素原子又はアセチル基を表し、

R<sup>1z</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、置換基を有していても

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

よいアシル基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよいチオウレイド基、置換基を有していてもよいジアゼニル基を表す)である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(9)  $A^1$ が、水素原子である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(10)  $R^{1,2}$ が、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ジ( $C_1 \sim C_6$ アルキル)ーアミノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基、置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{10}$ のアラルキル基、置換基を有していてもよい5ないし6員のヘテロアリール基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい5員のヘテロアリールスルホニル基、又は置換基を有していてもよいジアゼニル基である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(11)  $R^{1,2}$ が、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、及び

(12)  $R^{1,2}$ が、ハロゲン原子である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

最も好適には、下記化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

・N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-2-

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ヒドロキシベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-シアノ-2-ヒ

ドロキシベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5

-メチルベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5- (1, 1-ジメ

チル) エチル-2-ヒドロキシベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5

- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5

- (1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル) ベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5

- (2-フェニルエテン-1-イル) ベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5- (2, 2-ジシ

アノエテン-1-イル) -2-ヒドロキシベンズアミド

・ 3- ({3- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル}

-4-ヒドロキシフェニル) -2-シアノアクリル酸 メチルエステル

・ 3- ({3- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル}

-4-ヒドロキシフェニル) -2-シアノアクリル酸

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-エチニル-2-

ヒドロキシベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5

- (フェニルエチニル) ベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5

- [(トリメチルシリル) エチニル] ベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシビフ

エニル-3-カルボキサミド

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-  
- (2-フェニルエチル) ベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-  
- (3-チエニル) ベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-  
- (1-ピロリル) ベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-  
- (2-メチルチアゾール-4-イル) ベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-  
- (2-ピリジル) ベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ジメチルアミノ-  
-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-ベンゾイルアミノ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル]  
-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N<sup>3</sup>- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシ-  
N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルイソフタルアミド
- ・ N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-ビス [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒド  
ロキシイソフタルアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-  
- (ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-  
- (4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ジメチルスルフ  
アモイル-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-  
- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミド
- ・ 5-アセチル-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## ヒドロキシベンズアミド

- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-イソブチリルベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシイソフタラミン酸 メチルエステル
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-[(4-ニトロフェニル) ジアゼニル] ベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-([(4-ピリジン-2-イル) スルファモイル] フェニル) ジアゼニル) ベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-[(3-フェニル) ウレイド] ベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-[(3-フェニル) チオウレイド] ベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシエチル) ベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-[1-(メトキシイミノ) エチル] ベンズアミド
- ・ 5-{1-[(ベンジルオキシ) イミノ] エチル}-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N-[2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N-[2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 2-アセトキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベン

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

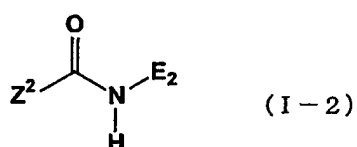
ズアミド

・ 2-アセトキシ-N-[2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 5-クロロベンズアミド

・ 2-アセトキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 5-クロロベンズアミド

さらに、本発明により、

(1) 下記一般式 (I-2):



(式中、

$\text{Z}^2$ は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基を表し、

$\text{E}^2$ は、3位又は5位が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のハロゲン化アルキル基であるフェニル基 (該フェニル基は、3位又は5位の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のハロゲン化アルキル基の他に、さらに置換基を有していてもよい (ただし、該置換基が $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のハロゲン化アルキル基である場合は除く)) を表す) で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物又はそれらの溶媒和物 (ただし、下記化合物を除く

・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

・ 5-ブromo-2-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

・ 2-ヒドロキシ-5-ヨード-N-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

・ 5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-ヒドロキシベンズアミド

・ 5-クロロ-N-[5-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ーヒドロキシベンズアミド

・5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

・5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

・5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(6, 6, 6-トリフルオロヘキシルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

・5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-トリフルオロメチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)スルファニル]フェノキシ}フェニル)ベンズアミド

・N-[4-(ベンゾチアゾール-2-イル)スルファニル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド

・5-クロロ-N-[2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

・5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

・5-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)スルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

・5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(1-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

・5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド) が提供される。

好適には、

(2) E<sup>2</sup>が、3位又は5位が、1個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基であるフェニル基(該フェニル基は、3位又は5位の1個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基の他に、さらに置換基を有していてもよい(ただし、該置換基がC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基である場合は除く))である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくは

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

はそれらの溶媒和物、

(3)  $E^2$ が、3位又は5位が、3個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基であるフェニル基（該フェニル基は、3位又は5位の3個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基の他に、さらに置換基を有していてもよい（ただし、該置換基が $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基である場合は除く））である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物

(4)  $E^2$ が、3位又は5位が、3個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基であるフェニル基（該フェニル基は、3位又は5位の3個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基の他に、下記置換基群 $\gamma-7e$ より選択される基をさらに有していてもよい）である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

〔置換基群 $\gamma-7e$ 〕ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい5ないし6員の非芳香族ヘテロ環基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキルースルファニル基

(5)  $E^2$ が、3位又は5位がトリフルオロメチル基であるフェニル基（該フェニル基は、3位又は5位のトリフルオロメチル基の他に、下記置換基群 $\gamma-7e$ より選択される基をさらに有していてもよい）である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

〔置換基群 $\gamma-7e$ 〕ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい5ないし6員の非芳香族ヘテロ環基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキルースルファニル基

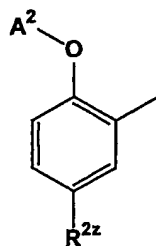
(6)  $E^2$ が、3-（トリフルオロメチル）フェニル基、2-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル基、2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-フルオロ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

－5－（トリフルオロメチル）フェニル基、3－プロモ－5－（トリフルオロメチル）フェニル基、4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル基、4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル基、2－ニトロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル基、4－ニトロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル基、4－シアノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル基、2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル基、2－メチル－5－（トリフルオロメチル）フェニル基、4－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル基、2－メトキシ－5－（トリフルオロメチル）フェニル基、3－メトキシ－5－（トリフルオロメチル）フェニル基、4－メトキシ－3－（トリフルオロメチル）フェニル基、2－（メチルスルファニル）－5－（トリフルオロメチル）フェニル基、2－（1－ピロリジノ）－5－（トリフルオロメチル）フェニル基、又は2－モルホリノ－5－（トリフルオロメチル）フェニル基である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(7)  $Z^2$ が、下記式：



(式中、

$A^2$ は、水素原子又はアセチル基を表し、

$R^{2z}$ は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又は $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基を表す)である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(8)  $A^2$ が、水素原子である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、及び

(9)  $R^{2z}$ が、ハロゲン原子である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

最も好適には、下記化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

- ・ 5-クロロ-N-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-クロロ-N-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-ブロモ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 2-アセトキシ-5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド
- ・ 5-クロロ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-ブロモ-N-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-クロロ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-クロロ-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-ブロモ-N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド
- ・ 5-ブロモ-N-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド
- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド
- ・ 2-ヒドロキシ-5-メチル-N-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド
- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド
- ・ 2-ヒドロキシ-5-メチル-N-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド
- ・ 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド
- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド
- ・ 2-ヒドロキシ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチルベンズアミド
- ・ 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド
- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド
- ・ 2-ヒドロキシ-N-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチルベンズアミド
- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-メチルスルファニル-5-(トリフ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

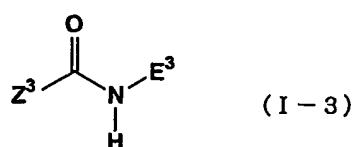
ルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(1-ピロリジノ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

さらに、本発明により、

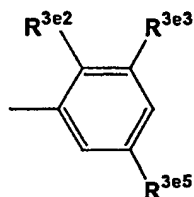
(1) 下記一般式 (I-3) :



(式中、

$\text{Z}^3$ は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基を表し、

$\text{E}^3$ は、下記式：



(式中、

$\text{R}^{3e2}$ 及び $\text{R}^{3e3}$ は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヒドロキシ基を表し(ただし、 $\text{R}^{3e2}$ 及び $\text{R}^{3e3}$ が同時に水素原子である場合は除く)、

$\text{R}^{3e5}$ は、置換基を有していてもよい $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ の炭化水素基を表す) で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

好適には、

(2)  $\text{R}^{3e2}$ 及び $\text{R}^{3e3}$ が、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していて

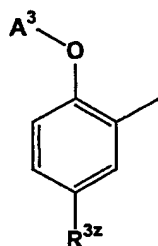
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

もよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基であり（ただし、 $R^{3*2}$ 及び $R^{3*3}$ が同時に水素原子である場合は除く）、 $R^{3*5}$ が、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ のアルキル基である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(3)  $E^3$ が、2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、又は5- (1, 1-ジメチル) エチルー2-メトキシフェニル基である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(4)  $Z^3$ が、下記式：



(式中、

$A^3$ は、水素原子又はアセチル基を表し、

$R^{3*2}$ は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又は $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基を表す)である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(5)  $A^3$ が、水素原子である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(6)  $R^{3*2}$ が、ハロゲン原子である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

最も好適には、下記化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

・N- {2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド

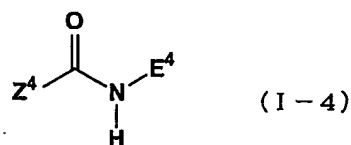
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

- ・ N- {2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド
- ・ N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-プロモ-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド
- ・ 2-アセトキシ-N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロベンズアミド
- ・ 5-クロロ-N- [5- (1, 1-ジメチル) エチル-2-メトキシフェニル] -2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N- [5- (1, 1-ジメチル) エチル-2-メトキシフェニル] -2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド
- ・ 2-アセトキシ-5-クロロ-N- [5- (1, 1-ジメチル) エチル-2-メトキシフェニル] ベンズアミド

さらに、本発明により、

(1) 下記一般式 (I-4) :



(式中、

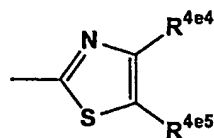
$\text{Z}^4$ は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基を表し、

$\text{E}^4$ は、下記式：



WO 02/49632

PCT/JP01/11084



(式中、

$R^{4e4}$ は、置換基を有してもよい炭化水素基を表し、

$R^{4e5}$ は、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有してもよいアシル基、又は置換基を有してもよいヘテロ環基を表す) で表される化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

好適には、

(2)  $R^{4e4}$ が、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基、又は置換基を有してもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基であり、 $R^{4e5}$ が、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル-カルボニル基、置換基を有してもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール-カルボニル基、置換基を有してもよい6員の非芳香族ヘテロ環基を表す) で表される化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(3)  $E^4$ が、5-プロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル基、5-プロモ-4-(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル基、5-シアノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル) エチル-5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル) エチル-5-(エトキシカルボニル) チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニ

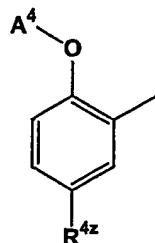
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ルー 4- (ペンタフルオロフェニル) チアゾール-2-イル基、4- (1, 1-ジメチル) エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル基、4- (1, 1-ジメチル) エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル基、4- (1, 1-ジメチル) エチル-5- (4-メチルピペリジン-1-イル) チアゾール-2-イル基、又は 4- (1, 1-ジメチル) エチル-5- (4-フェニルピペリジン-1-イル) チアゾール-2-イル基である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(4) E<sup>4</sup>が、4- (1, 1-ジメチル) エチル-5- [(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル基である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(5) Z<sup>4</sup>が、下記式：



(式中、

A<sup>4</sup>は、水素原子又はアセチル基を表し、

R<sup>4z</sup>は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>のアリール基、又は5員のヘテロアリール基を表す)である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(6) A<sup>4</sup>が、水素原子である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(7) R<sup>4z</sup>が、ハロゲン原子である化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

最も好適には、下記化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

- ・ 5-ブromo-N- {5-ブromo-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-ブromo-N- [5-ブromo-4- (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル] -2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-クロロ-N- {5-シアノ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-ブromo-N- {5-シアノ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-クロロ-N- {4- (1, 1-ジメチル) エチル-5- [(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-ブromo-N- {4- (1, 1-ジメチル) エチル-5- [(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N- (5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル) -5-ブromo-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N- (5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル) -5-ブromo-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 2- (5-ブromo-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル
- ・ 2- (5-ブromo-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4- (トリフルオロメチル) チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル
- ・ 2- (5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル
- ・ 2- (5-ブromo-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル
- ・ 2- [(4-ヒドロキシビフェニル) -3-カルボニル] アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル
- ・ 2- [(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル) -3-カルボニル] ア

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

・ 2- [(2', 4'-ジフルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボニル] アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

・ 2- {[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボニル} アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

・ 2- [2-ヒドロキシ-5-(1-ピロリル)ベンゾイル] アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

・ 2- [2-ヒドロキシ-5-(1-チエニル)ベンゾイル] アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

・ 2- (5-ブromo-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

・ 5-ブromo-N-[4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

・ 5-ブromo-N-[4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

・ 5-ブromo-N-[4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

・ 5-ブromo-N-[4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

発明を実施するための最良の形態

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

「ハロゲン原子」としては、特に言及する場合を除き、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。

「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、アリール基、アリーレン基、アラルキル基、架橋環式炭化水素基、スピロ環式炭化水素基、及びテルペ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ン系炭化水素等が挙げられる。

「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキリデン基等の直鎖状又は分枝鎖状の1価若しくは2価の非環式炭化水素基；シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルキレン基、シクロアルケニレン基等の飽和又は不飽和の1価若しくは2価の脂環式炭化水素基等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、ネオペンチル、1, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、*n*-ドデシル、*n*-トリデシル、*n*-テトラデシル、*n*-ペンタデシル等のC<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、例えば、ビニル、プロパー-1-エン-1-イル、アリル、イソプロペニル、ブター-1-エン-1-イル、ブター-2-エン-1-イル、ブター-3-エン-1-イル、2-メチルプロパー-2-エン-1-イル、1-メチルプロパー-2-エン-1-イル、ペンター-1-エン-1-イル、ペンター-2-エン-1-イル、ペンター-3-エン-1-イル、ペンター-4-エン-1-イル、3-メチルブター-2-エン-1-イル、3-メチルブター-3-エン-1-イル、ヘキサ-1-エン-1-イル、ヘキサ-2-エン-1-イル、ヘキサ-3-エン-1-イル、ヘキサ-4-エン-1-イル、ヘキサ-5-エン-1-イル、4-メチルペンター-3-エン-1-イル、4-メチルペンター-3-エン-1-イル、

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ヘプター１－エン－１－イル、ヘプター６－エン－１－イル、オクター１－エン－１－イル、オクター７－エン－１－イル、ノナー１－エン－１－イル、ノナー８－エン－１－イル、デカー１－エン－１－イル、デカー９－エン－１－イル、ウンデカー１－エン－１－イル、ウンデカー１０－エン－１－イル、ドデカー１－エン－１－イル、ドデカー１１－エン－１－イル、トリデカー１－エン－１－イル、トリデカー１２－エン－１－イル、テトラデカー１－エン－１－イル、テトラデカー１３－エン－１－イル、ペンタデカー１－エン－１－イル、ペンタデカー１４－エン－１－イル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロパー１－イン－１－イル、プロパー２－イン－１－イル、ブター１－イン－１－イル、ブター３－イン－１－イル、１－メチルプロパー２－イン－１－イル、ペンター１－イン－１－イル、ペンター４－イン－１－イル、ヘキサ－１－イン－１－イル、ヘキサ５－イン－１－イル、ヘプター１－イン－１－イル、ヘプター６－イン－１－イル、オクター１－イン－１－イル、オクター７－イン－１－イル、ノナー１－イン－１－イル、ノナー８－イン－１－イル、デカー１－イン－１－イル、デカー９－イン－１－イル、ウンデカー１－イン－１－イル、ウンデカー１０－イン－１－イル、ドデカー１－イン－１－イル、ドデカー１１－イン－１－イル、トリデカー１－イン－１－イル、トリデカー１２－イン－１－イル、テトラデカー１－イン－１－イル、テトラデカー１３－イン－１－イル、ペンタデカー１－イン－１－イル、ペンタデカー１４－イン－１－イル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基が挙げられる。

「アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、エタン－１，１－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－１，２－ジイル、プロパン－２，２－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ペンタン－１，５－ジイル、ヘキサン－１，６－ジイル、１，１，４，４－テトラメチルブタン－１，４－ジイル等の $C_1 \sim C_8$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

「アルケニレン基」としては、例えば、エテンー1, 2-ジイル、プロペンー1, 3-ジイル、ブター1-エンー1, 4-ジイル、ブター2-エンー1, 4-ジイル、2-メチルプロペンー1, 3-ジイル、ペンター2-エンー1, 5-ジイル、ヘキサー3-エンー1, 6-ジイル等の $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケレン基が挙げられる。

「アルキリデン基」としては、例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン等の $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキリデン基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルキル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンー1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンー2-イル等の基が挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば、2-シクロプロペンー1-イル、2-シクロブテンー1-イル、2-シクロペンテンー1-イル、3-シクロペンテンー1-イル、2-シクロヘキセンー1-イル、3-シクロヘキセンー1-イル、1-シクロブテンー1-イル、1-シクロペンテンー1-イル等の $C_3 \sim C_6$ のシクロアルケニル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルケニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンー1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンー2-イル、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば、2, 4-シクロペンタンジエンー1-イル、2, 4-シクロヘキサンジエンー1-イル、2, 5-シクロヘキサンジエンー1-イル等の $C_5 \sim C_6$ のシクロアルカンジエニル基が挙げられ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

る。

なお、上記「シクロアルカンジェニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「シクロアルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、シクロプロピルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、5-シクロプロピルペンチル、6-シクロプロピルヘキシル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、6-シクロオクチルヘキシル等の $C_4 \sim C_{14}$ のシクロアルキル-アルキル基が挙げられる。

「シクロアルキレン基」としては、例えば、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 1-ジイル、シクロブタン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロペンタン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロペンタン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 1-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 4-ジイル、シクロヘプタン-1, 1-ジイル、シクロヘプタン-1, 2-ジイル、シクロオクタン-1, 1-ジイル、シクロオクタン-1, 2-ジイル等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレン基が挙げられる。

「シクロアルケニレン基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1, 1-ジイル、2-シクロブテン-1, 1-ジイル、2-シクロペンテン-1, 1-ジイル、3-シクロペンテン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 2-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 4-ジイル、3-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、1-シクロブテン-1, 2-ジイ



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ル、1-シクロペンテン-1, 2-ジイル、1-シクロヘキセン-1, 2-ジイル等の $C_3 \sim C_6$ のシクロアルケニレン基が挙げられる。

「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基が挙げられる。

なお、上記「アリール基」は、上記「 $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基」、「 $C_3 \sim C_6$ のシクロアルケニル基」、又は「 $C_5 \sim C_6$ のシクロアルカンジエニル基」等と縮環していてもよく、例えば、4-インダニル、5-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル、3-アセナフテニル、4-アセナフテニル、インデン-4-イル、インデン-5-イル、インデン-6-イル、インデン-7-イル、4-フェナレニル、5-フェナレニル、6-フェナレニル、7-フェナレニル、8-フェナレニル、9-フェナレニル等の基が挙げられる。

「アリーレン基」としては、例えば、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、ナフタレン-1, 2-ジイル、ナフタレン-1, 3-ジイル、ナフタレン-1, 4-ジイル、ナフタレン-1, 5-ジイル、ナフタレン-1, 6-ジイル、ナフタレン-1, 7-ジイル、ナフタレン-1, 8-ジイル、ナフタレン-2, 3-ジイル、ナフタレン-2, 4-ジイル、ナフタレン-2, 5-ジイル、ナフタレン-2, 6-ジイル、ナフタレン-2, 7-ジイル、ナフタレン-2, 8-ジイル、アントラセン-1, 4-ジイル等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリーレン基が挙げられる。

「アラルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「アリール基」で置換された基が挙げられ、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、アントラセニルメチル、フェナントレニルメチル、アセナフチレニルメチル、ジフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-フェニルプロピル、3-(1-ナフチル)プ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ロピル、3-(2-ナフチル)プロピル、4-フェニルブチル、4-(1-ナフチル)ブチル、4-(2-ナフチル)ブチル、5-フェニルペンチル、5-(1-ナフチル)ペンチル、5-(2-ナフチル)ペンチル、6-フェニルヘキシル、6-(1-ナフチル)ヘキシル、6-(2-ナフチル)ヘキシル等の $C_7 \sim C_{18}$ のアラルキル基が挙げられる。

「架橋環式炭化水素基」としては、例えば、ビシクロ[2.1.0]ペンチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]オクチル、アダマンチル等の基が挙げられる。

「スピロ環式炭化水素基」としては、例えば、スピロ[3.4]オクチル、スピロ[4.5]デカー1,6-ジエニル等の基が挙げられる。

「テルペン系炭化水素」としては、例えば、ゲラニル、ネリル、リナリル、フィチル、メンチル、ボルニル等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が「ハロゲン原子」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、プロモメチル、ジプロモメチル、トリプロモメチル、ヨードメチル、ジヨードメチル、トリヨードメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、ヘプタフルオロイソプロピル、ノナフルオロブチル、パーフルオロヘキシル等の1ないし13個のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル基が挙げられる。

「ヘテロ環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式ヘテロアリアル基、並びに、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

「単環式ヘテロアリアル基」としては、例えば、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、(1, 2, 3-オキサジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-オキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 4-オキサジアゾール) - 3-イル、(1, 2, 4-オキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 5-オキサジアゾール) - 3-イル、(1, 2, 5-オキサジアゾール) - 4-イル、(1, 3, 4-オキサジアゾール) - 2-イル、(1, 3, 4-オキサジアゾール) - 5-イル、フラザニル、(1, 2, 3-チアジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-チアジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 4-チアジアゾール) - 3-イル、(1, 2, 4-チアジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 5-チアジアゾール) - 3-イル、(1, 2, 5-チアジアゾール) - 4-イル、(1, 3, 4-チアジアゾリル) - 2-イル、(1, 3, 4-チアジアゾリル) - 5-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール) - 1-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール) - 4-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール) - 5-イル、(2H-1, 2, 3-トリアゾール) - 2-イル、(2H-1, 2, 3-トリアゾール) - 4-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール) - 1-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール) - 3-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール) - 5-イル、(4H-1, 2, 4-トリアゾール) - 3-イル、(4H-1, 2, 4-トリアゾール) - 4-イル、(1H-テトラゾール) - 1-イル、(1H-テトラゾール) - 5-イル、(2H-テトラゾール) - 2-イル、(2H-テトラゾール) - 5-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、(1, 2, 3-トリアジン)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

－4－イル、(1, 2, 3－トリアジン)－5－イル、(1, 2, 4－トリアジン)－3－イル、(1, 2, 4－トリアジン)－5－イル、(1, 2, 4－トリアジン)－6－イル、(1, 3, 5－トリアジン)－2－イル、1－アゼピニル、1－アゼピニル、2－アゼピニル、3－アゼピニル、4－アゼピニル、(1, 4－オキサゼピン)－2－イル、(1, 4－オキサゼピン)－3－イル、(1, 4－オキサゼピン)－5－イル、(1, 4－オキサゼピン)－6－イル、(1, 4－オキサゼピン)－7－イル、(1, 4－チアゼピン)－2－イル、(1, 4－チアゼピン)－3－イル、(1, 4－チアゼピン)－5－イル、(1, 4－チアゼピン)－6－イル、(1, 4－チアゼピン)－7－イル等の5ないし7員の単環式ヘテロアリアル基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリアル基」としては、例えば、2－ベンゾフラニル、3－ベンゾフラニル、4－ベンゾフラニル、5－ベンゾフラニル、6－ベンゾフラニル、7－ベンゾフラニル、1－イソベンゾフラニル、4－イソベンゾフラニル、5－イソベンゾフラニル、2－ベンゾ〔b〕チエニル、3－ベンゾ〔b〕チエニル、4－ベンゾ〔b〕チエニル、5－ベンゾ〔b〕チエニル、6－ベンゾ〔b〕チエニル、7－ベンゾ〔b〕チエニル、1－ベンゾ〔c〕チエニル、4－ベンゾ〔c〕チエニル、5－ベンゾ〔c〕チエニル、1－インドリル、1－インドリル、2－インドリル、3－インドリル、4－インドリル、5－インドリル、6－インドリル、7－インドリル、(2H－イソインドール)－1－イル、(2H－イソインドール)－2－イル、(2H－イソインドール)－4－イル、(2H－イソインドール)－5－イル、(1H－インダゾール)－1－イル、(1H－インダゾール)－3－イル、(1H－インダゾール)－4－イル、(1H－インダゾール)－5－イル、(1H－インダゾール)－6－イル、(1H－インダゾール)－7－イル、(2H－インダゾール)－1－イル、(2H－インダゾール)－2－イル、(2H－インダゾール)－4－イル、(2H－インダゾール)－5－イル、2－ベンゾオキサゾリル、2－ベンゾオキサゾリル、4－ベンゾオキサゾリル、5－ベンゾオキサゾリル、6－ベンゾオキサゾリル、7－ベンゾオキサゾリル、(1, 2－

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ベンゾイソオキサゾール) - 3-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 4-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 5-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 6-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 7-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 3-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 4-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 5-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 6-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 7-イル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 3-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 4-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 5-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 6-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 7-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 3-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 4-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 5-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 6-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 7-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 7-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 7-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 1-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 6-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 7-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 2-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

リル、7-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル、2-ナフチリジニル、3-ナフチリジニル、4-ナフチリジニル、2-プリニル、6-プリニル、7-プリニル、8-プリニル、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル、1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル、9-カルバゾリル、2-( $\alpha$ -カルボリニル)、3-( $\alpha$ -カルボリニル)、4-( $\alpha$ -カルボリニル)、5-( $\alpha$ -カルボリニル)、6-( $\alpha$ -カルボリニル)、7-( $\alpha$ -カルボリニル)、8-( $\alpha$ -カルボリニル)、9-( $\alpha$ -カルボリニル)、1-( $\beta$ -カルボニリル)、3-( $\beta$ -カルボニリル)、4-( $\beta$ -カルボニリル)、5-( $\beta$ -カルボニリル)、6-( $\beta$ -カルボニリル)、7-( $\beta$ -カルボニリル)、8-( $\beta$ -カルボニリル)、9-( $\beta$ -カルボニリル)、1-( $\gamma$ -カルボリニル)、2-( $\gamma$ -カルボリニル)、4-( $\gamma$ -カルボリニル)、5-( $\gamma$ -カルボリニル)、6-( $\gamma$ -カルボリニル)、7-( $\gamma$ -カルボリニル)、8-( $\gamma$ -カルボリニル)、9-( $\gamma$ -カルボリニル)、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル、1-フェノキサジニル、2-フェノキサジニル、3-フェノキサジニル、4-フェノキサジニル、10-フェノキサジニル、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル、10-フェノチアジニル、1-フェナジニル、2-フェナジニル、1-フェナントリジニル、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル、4-フェナントリジニル、6-フェナントリジニル、7-フェナントリジニル、8-フェナントリジニル、9-フェナントリジニル、10-フェナントリジニル、2-フェナントロリニル、3-フ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

エンアントロリニル、4-フェナンthroリニル、5-フェナンthroリニル、6-フェナンthroリニル、7-フェナンthroリニル、8-フェナンthroリニル、9-フェナンthroリニル、10-フェナンthroリニル、1-チアントレニル、2-チアントレニル、1-インドリジニル、2-インドリジニル、3-インドリジニル、5-インドリジニル、6-インドリジニル、7-インドリジニル、8-インドリジニル、1-フェノキサチイニル、2-フェノキサチイニル、3-フェノキサチイニル、4-フェノキサチイニル、チエノ〔2, 3-b〕フリル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔11, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリダジニル等の8ないし14員の縮合多環式ヘテロアリール基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル、チオラニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、1-(2-ピロリニル)、1-(2-イミダゾリニル)、2-(2-イミダゾリニル)、1-(2-ピラゾリニル)、3-(2-ピラゾリニル)、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、2-テトラヒドロピラニル、モルホリノ、(チオモルホリン)-4-イル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル等の3ないし7員の飽和若しくは不飽和の単環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、2-キヌクリジニル、2-クロマニル、3-クロマニル、4-クロマニル、5-クロマニル、6-クロマニル、7-クロマニル、8-クロマニル、1-イソクロマニル、3-イソクロマニル、4-イソクロマニル、5-イソクロマニル、6-イソクロマニル、7-

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

イソクロマニル、8-イソクロマニル、2-チオクロマニル、3-チオクロマニル、4-チオクロマニル、5-チオクロマニル、6-チオクロマニル、7-チオクロマニル、8-チオクロマニル、1-イソチオクロマニル、3-イソチオクロマニル、4-イソチオクロマニル、5-イソチオクロマニル、6-イソチオクロマニル、7-イソチオクロマニル、8-イソチオクロマニル、1-インドリニル、2-インドリニル、3-インドリニル、4-インドリニル、5-インドリニル、6-インドリニル、7-インドリニル、1-イソインドリニル、2-イソインドリニル、4-イソインドリニル、5-イソインドリニル、2-(4H-クロメニル)、3-(4H-クロメニル)、4-(4H-クロメニル)、5-(4H-クロメニル)、6-(4H-クロメニル)、7-(4H-クロメニル)、8-(4H-クロメニル)、1-イソクロメニル、3-イソクロメニル、4-イソクロメニル、5-イソクロメニル、6-イソクロメニル、7-イソクロメニル、8-イソクロメニル、1-(1H-ピロリジニル)、2-(1H-ピロリジニル)、3-(1H-ピロリジニル)、5-(1H-ピロリジニル)、6-(1H-ピロリジニル)、7-(1H-ピロリジニル)等の8ないし10員の飽和若しくは不飽和の縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

上記「ヘテロ環基」の中で、環系を構成する原子（環原子）として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式ヘテロアリアル基、並びに、環系を構成する原子（環原子）として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基を「環状アミノ基」と称し、例えば、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-オキサゾリジニル、1-チアゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル、チオモルホリン-4-イル、1-ホモピペリジニル、1-ホモピペラジニル、2-ピロリン-1-イル、2-イミダゾリン-1-イル、2-ピラゾリン-1-イル、1-インドリニル、2-イソインドリニル、1, 2, 3,



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-インドリル、1-インダゾリル、2-イソインドリル等の基が挙げられる。

「炭化水素-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素-オキシ基」としては、例えば、アルコキシ基（アルキル-オキシ基）、アルケニル-オキシ基、アルキニル-オキシ基、シクロアルキル-オキシ基、シクロアルキル-アルキル-オキシ基等の脂肪族炭化水素-オキシ基；アリール-オキシ基；アラルキル-オキシ基；アルキレン-ジ-オキシ基等が挙げられる。

「アルコキシ基（アルキル-オキシ基）」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、ネオペンチルオキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、*n*-ヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1-エチルブトキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシ、*n*-ノニルオキシ、*n*-デシルオキシ、*n*-ウンデシルオキシ、*n*-ドデシルオキシ、*n*-トリデシルオキシ、*n*-テトラデシルオキシ、*n*-ペンタデシルオキシ等のC<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

「アルケニル-オキシ基」としては、例えば、ビニルオキシ、（プロパー-1-エン-1-イル）オキシ、アリルオキシ、イソプロペニルオキシ、（ブター-1-エン-1-イル）オキシ、（ブター-2-エン-1-イル）オキシ、（ブター-3-エン-1-イル）オキシ、（2-メチルプロパー-2-エン-1-イル）オキシ、（1

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ーメチルプロパー 2-エン-1-イル) オキシ、(ペンター 1-エン-1-イル) オキシ、(ペンター 2-エン-1-イル) オキシ、(ペンター 3-エン-1-イル) オキシ、(ペンター 4-エン-1-イル) オキシ、(3-メチルブター 2-エン-1-イル) オキシ、(3-メチルブター 3-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー 1-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー 2-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー 3-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー 4-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー 5-エン-1-イル) オキシ、(4-メチルペンター 3-エン-1-イル) オキシ、(4-メチルペンター 3-エン-1-イル) オキシ、(ヘプター 1-エン-1-イル) オキシ、(ヘプター 6-エン-1-イル) オキシ、(オクター 1-エン-1-イル) オキシ、(オクター 7-エン-1-イル) オキシ、(ノナー 1-エン-1-イル) オキシ、(ノナー 8-エン-1-イル) オキシ、(デカー 1-エン-1-イル) オキシ、(デカー 9-エン-1-イル) オキシ、(ウンデカー 1-エン-1-イル) オキシ、(ウンデカー 10-エン-1-イル) オキシ、(ドデカー 1-エン-1-イル) オキシ、(ドデカー 11-エン-1-イル) オキシ、(トリデカー 1-エン-1-イル) オキシ、(トリデカー 12-エン-1-イル) オキシ、(テトラデカー 1-エン-1-イル) オキシ、(テトラデカー 13-エン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー 1-エン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー 14-エン-1-イル) オキシ等の  $C_2 \sim C_{15}$  の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル-オキシ基が挙げられる。

「アルキニル-オキシ基」としては、例えば、エチニルオキシ、(プロパー 1-イン-1-イル) オキシ、(プロパー 2-イン-1-イル) オキシ、(ブター 1-イン-1-イル) オキシ、(ブター 3-イン-1-イル) オキシ、(1-メチルプロパー 2-イン-1-イル) オキシ、(ペンター 1-イン-1-イル) オキシ、(ペンター 4-イン-1-イル) オキシ、(ヘキサー 1-イン-1-イル) オキシ、(ヘキサー 5-イン-1-イル) オキシ、(ヘプター 1-イン-1-イル) オキシ、(ヘプター 6-イン-1-イル) オキシ、(オクター 1-イン-1-イル) オキシ、(オクター 7-イン-1-イル) オキシ、(ノナー 1-イン-1-イル)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

オキシ、(ノナ-8-イン-1-イル) オキシ、(デカ-1-イン-1-イル) オキシ、(デカ-9-イン-1-イル) オキシ、(ウンデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(ウンデカ-10-イン-1-イル) オキシ、(ドデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(ドデカ-11-イン-1-イル) オキシ、(トリデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(トリデカ-12-イン-1-イル) オキシ、(テトラデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(テトラデカ-13-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカ-14-イン-1-イル) オキシ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル-オキシ基が挙げられる。

「シクロアルキル-オキシ基」としては、例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル-オキシ基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル-オキシ基」としては、例えば、シクロプロピルメトキシ、1-シクロプロピルエトキシ、2-シクロプロピルエトキシ、3-シクロプロピルプロポキシ、4-シクロプロピルブトキシ、5-シクロプロピルペンチルオキシ、6-シクロプロピルヘキシルオキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、2-シクロヘキシルエトキシ、3-シクロヘキシルプロポキシ、4-シクロヘキシルブトキシ、シクロヘプチルメトキシ、シクロオクチルメトキシ、6-シクロオクチルヘキシルオキシ等の $C_4 \sim C_{14}$ のシクロアルキル-アルキル-オキシ基が挙げられる。

「アリール-オキシ基」としては、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ、アセナフチレニルオキシ等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリール-オキシ基が挙げられる。

「アラルキル-オキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ、アントラセニルメトキシ、フェナントレニル

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

メトキシ、アセナフチレニルメトキシ、ジフェニルメトキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-(1-ナフチル)エトキシ、1-(2-ナフチル)エトキシ、2-(1-ナフチル)エトキシ、2-(2-ナフチル)エトキシ、3-フェニルプロポキシ、3-(1-ナフチル)プロポキシ、3-(2-ナフチル)プロポキシ、4-フェニルブトキシ、4-(1-ナフチル)ブトキシ、4-(2-ナフチル)ブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、5-(1-ナフチル)ペンチルオキシ、5-(2-ナフチル)ペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、6-(1-ナフチル)ヘキシルオキシ、6-(2-ナフチル)ヘキシルオキシ等の $C_7 \sim C_{16}$ のアラルキルーオキシ基が挙げられる。

「アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、1-メチルメチレンジオキシ、1, 1-ジメチルメチレンジオキシ等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルコキシ基 (ハロゲン化アルキルーオキシ基)」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、クロロメトキシ、プロモメトキシ、ヨードメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロイソプロポキシ、ノナフルオロブトキシ、パーフルオロヘキシルオキシ等の1ないし13個のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。

「ヘテロ環ーオキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環ーオキシ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーオキシ基、縮合多環式ヘテロアリールーオキシ基、単環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基等が挙げられる。

「単環式ヘテロアリールーオキシ基」としては、例えば、3-チエニルオキシ、

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

(イソキサゾール-3-イル) オキシ、(チアゾール-4-イル) オキシ、2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、4-ピリジルオキシ、(ピリミジン-4-イル) オキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリール-オキシ基」としては、5-インドリルオキシ、(ベンズイミダゾール-2-イル) オキシ、2-キノリルオキシ、3-キノリルオキシ、4-キノリルオキシ等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、3-ピロリジニルオキシ、4-ピペリジニルオキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、3-インドリニルオキシ、4-クロマニルオキシ等の基が挙げられる。

「炭化水素-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素-スルファニル基」としては、例えば、アルキル-スルファニル基、アルケニル-スルファニル基、アルキニル-スルファニル基、シクロアルキル-スルファニル基、シクロアルキル-アルキル-スルファニル基等の脂肪族炭化水素-スルファニル基；アリール-スルファニル基、アラルキル-スルファニル基等が挙げられる。

「アルキル-スルファニル基」としては、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、*n*-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、*sec*-ブチルスルファニル、*tert*-ブチルスルファニル、*n*-ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、(2-メチルブチル) スルファニル、(1-メチルブチル) スルファニル、ネオペンチルスルファニル、(1, 2-ジメチルプロピル) スルファニル、(1-エチルプロピル) スルファニル、*n*-ヘキシルスルファニル、(4-メチルペンチル) スルファニル、(3-メチルペンチル) スルファニル、(2-メチルペンチル) スルファニル、(1-メチルペンチル) スルファニル、(3, 3-ジメチルブチル) スルファニル、(2, 2-ジメチルブチル) スルファニル、(1, 1-ジ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

メチルブチル) スルファニル、(1, 2-ジメチルブチル) スルファニル、(1, 3-ジメチルブチル) スルファニル、(2, 3-ジメチルブチル) スルファニル、(2-エチルブチル) スルファニル、(1-エチルブチル) スルファニル、(1-エチル-1-メチルプロピル) スルファニル、n-ヘプチルスルファニル、n-オクチルスルファニル、n-ノニルスルファニル、n-デシルスルファニル、n-ウンデシルスルファニル、n-ドデシルスルファニル、n-トリデシルスルファニル、n-テトラデシルスルファニル、n-ペンタデシルスルファニル等のC<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル-スルファニル基が挙げられる。

「アルケニル-スルファニル基」としては、例えば、ビニルスルファニル、(プロパー-1-エン-1-イル) スルファニル、アリルスルファニル、イソプロペニルスルファニル、(ブター-1-エン-1-イル) スルファニル、(ブター-2-エン-1-イル) スルファニル、(ブター-3-エン-1-イル) スルファニル、(2-メチルプロパー-2-エン-1-イル) スルファニル、(1-メチルプロパー-2-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター-1-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター-2-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター-3-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター-4-エン-1-イル) スルファニル、(3-メチルブター-2-エン-1-イル) スルファニル、(3-メチルブター-3-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-1-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-2-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-3-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-4-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-5-エン-1-イル) スルファニル、(4-メチルペンター-3-エン-1-イル) スルファニル、(4-メチルペンター-3-エン-1-イル) スルファニル、(ヘプター-1-エン-1-イル) スルファニル、(ヘプター-6-エン-1-イル) スルファニル、(オクター-1-エン-1-イル) スルファニル、(オクター-7-エン-1-イル) スルファニル、(ノナ-1-エン-1-イル) スルファニル、(ノナ-8-エン-1-イル) スルファニル、(デカー-1-エン-1-イル) スルファニル、(デカー-9-エン-1-イル) スルファニル、(ウンデカー-1-エン-1-イル) スルファニル、(ウ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ンデカー１０－エン－１－イル) スルファニル、(ドデカー１－エン－１－イル) スルファニル、(ドデカー１１－エン－１－イル) スルファニル、(トリデカー１－エン－１－イル) スルファニル、(トリデカー１２－エン－１－イル) スルファニル、(テトラデカー１－エン－１－イル) スルファニル、(テトラデカー１３－エン－１－イル) スルファニル、(ペンタデカー１－エン－１－イル) スルファニル、(ペンタデカー１４－エン－１－イル) スルファニル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル－スルファニル基が挙げられる。

「アルキニル－スルファニル基」としては、例えば、エチニルスルファニル、(プロパー１－イン－１－イル) スルファニル、(プロパー２－イン－１－イル) スルファニル、(ブター１－イン－１－イル) スルファニル、(ブター３－イン－１－イル) スルファニル、(１－メチルプロパー２－イン－１－イル) スルファニル、(ペンター１－イン－１－イル) スルファニル、(ペンター４－イン－１－イル) スルファニル、(ヘキサー１－イン－１－イル) スルファニル、(ヘキサー５－イン－１－イル) スルファニル、(ヘプター１－イン－１－イル、(ヘプター６－イン－１－イル) スルファニル、(オクター１－イン－１－イル) スルファニル、(オクター７－イン－１－イル) スルファニル、(ノナー１－イン－１－イル) スルファニル、(ノナー８－イン－１－イル) スルファニル、(デカー１－イン－１－イル) スルファニル、(デカー９－イン－１－イル) スルファニル、(ウンデカー１－イン－１－イル) スルファニル、(ウンデカー１０－イン－１－イル) スルファニル、(ドデカー１－イン－１－イル) スルファニル、(ドデカー１１－イン－１－イル) スルファニル、(トリデカー１－イン－１－イル) スルファニル、(トリデカー１２－イン－１－イル) スルファニル、(テトラデカー１－イン－１－イル) スルファニル、(テトラデカー１３－イン－１－イル) スルファニル、(ペンタデカー１－イン－１－イル) スルファニル、(ペンタデカー１４－イン－１－イル) スルファニル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル－スルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキル－スルファニル基」としては、例えば、シクロプロピルスル

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニル、シクロオクチルスルファニル等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキルースルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキルースルファニル基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル) スルファニル、(1-シクロプロピルエチル) スルファニル、(2-シクロプロピルエチル) スルファニル、(3-シクロプロピルプロピル) スルファニル、(4-シクロプロピルブチル) スルファニル、(5-シクロプロピルペンチル) スルファニル、(6-シクロプロピルヘキシル) スルファニル、(シクロブチルメチル) スルファニル、(シクロペンチルメチル) スルファニル、(シクロブチルメチル) スルファニル、(シクロペンチルメチル) スルファニル、(シクロヘキシルメチル) スルファニル、(2-シクロヘキシルエチル) スルファニル、(3-シクロヘキシルプロピル) スルファニル、(4-シクロヘキシルブチル) スルファニル、(シクロヘプチルメチル) スルファニル、(シクロオクチルメチル) スルファニル、(6-シクロオクチルヘキシル) スルファニル等の $C_4 \sim C_{14}$ のシクロアルキルースルファニル基が挙げられる。

「アリールースルファニル基」としては、例えば、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、2-ナフチルスルファニル、アントリルスルファニル、フェナントリルスルファニル、アセナフチレニルスルファニル等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリールースルファニル基が挙げられる。

「アラルキルースルファニル基」としては、例えば、ベンジルスルファニル、(1-ナフチルメチル) スルファニル、(2-ナフチルメチル) スルファニル、(アントラセニルメチル) スルファニル、(フェナントレニルメチル) スルファニル、(アセナフチレニルメチル) スルファニル、(ジフェニルメチル) スルファニル、(1-フェネチル) スルファニル、(2-フェネチル) スルファニル、(1-(1-ナフチル) エチル) スルファニル、(1-(2-ナフチル) エチル) スルファニル、(2-(1-ナフチル) エチル) スルファニル、(2-(2-ナフチル) エチル) スルファニル、(3-フェニルプロピル) スルファニル、(3-(1-ナフ



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

チル) プロピル) スルファニル、(3-(2-ナフチル) プロピル) スルファニル、(4-フェニルブチル) スルファニル、(4-(1-ナフチル) ブチル) スルファニル、(4-(2-ナフチル) ブチル) スルファニル、(5-フェニルペンチル) スルファニル、(5-(1-ナフチル) ペンチル) スルファニル、(5-(2-ナフチル) ペンチル) スルファニル、(6-フェニルヘキシル) スルファニル、(6-(1-ナフチル) ヘキシル) スルファニル、(6-(2-ナフチル) ヘキシル) スルファニル等の $C_7 \sim C_{10}$ のアラルキル-スルファニル基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、(フルオロメチル) スルファニル、(クロロメチル) スルファニル、(プロモメチル) スルファニル、(ヨードメチル) スルファニル、(ジフルオロメチル) スルファニル、(トリフルオロメチル) スルファニル、(トリクロロメチル) スルファニル、(2, 2, 2-トリフルオロエチル) スルファニル、(ペンタフルオロエチル) スルファニル、(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) スルファニル、(ヘプタフルオロプロピル) スルファニル、(ヘプタフルオロイソプロピル) スルファニル、(ノナフルオロブチル) スルファニル、(パーフルオロヘキシル) スルファニル等の1ないし13個のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル-スルファニル基が挙げられる。

「ヘテロ環-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-スルファニル基、縮合多環式ヘテロアリール-スルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基等が挙げられる。

「単環式ヘテロアリール-スルファニル基」としては、例えば、(イミダゾール-2-イル) スルファニル、(1, 2, 4-トリアゾール-2-イル) スルファニル、(ピリジン-2-イル) スルファニル、(ピリジン-4-イル) スルファニル

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ニル、(ピリミジン-2-イル) スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリール-スルファニル基」としては、(ベンズイミダゾール-2-イル) スルファニル、(キノリン-2-イル) スルファニル、(キノリン-4-イル) スルファニル等の基が挙げられる。

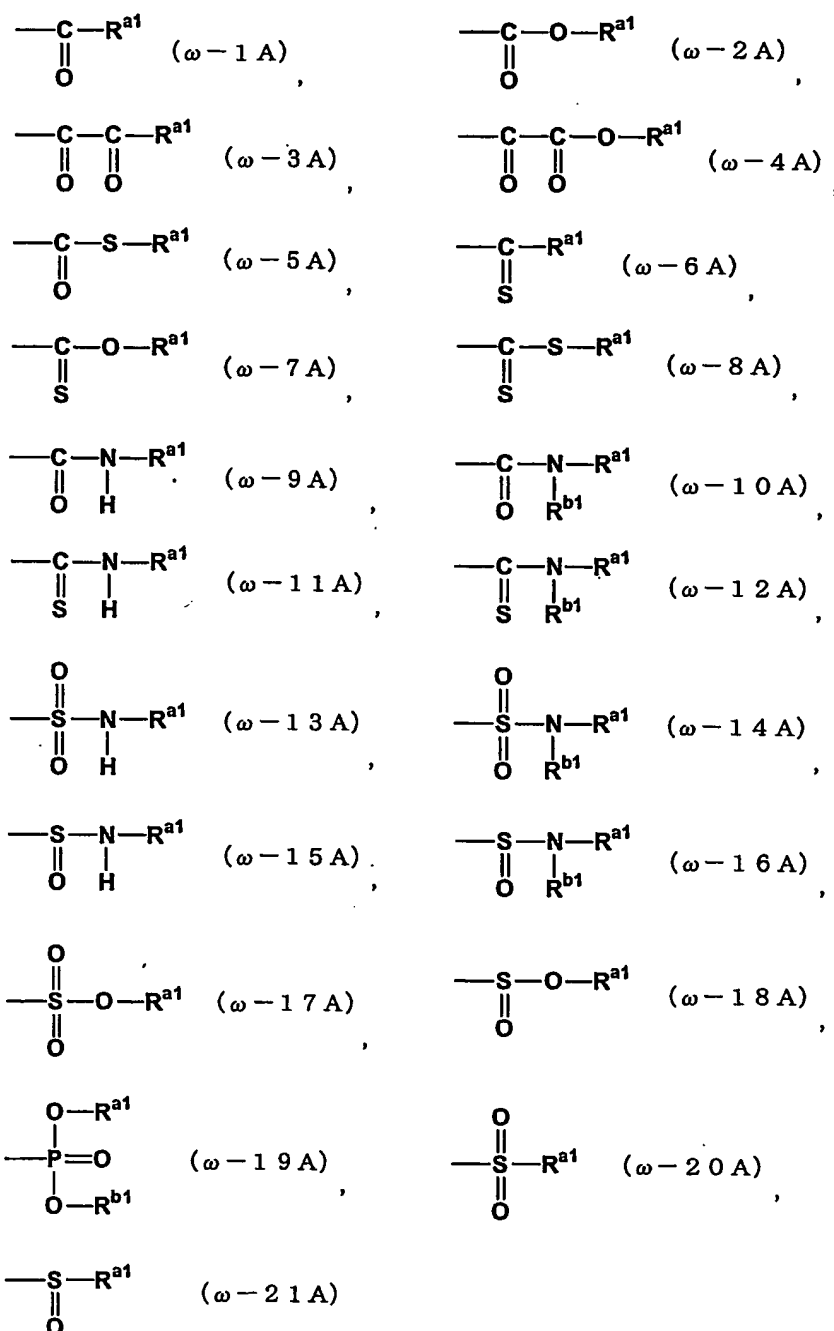
「単環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、(3-ピロリジニル) スルファニル、(4-ピペリジニル) スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、(3-インドリニル) スルファニル、(4-クロマニル) スルファニル等の基が挙げられる。

「アシル基」としては、例えば、ホルミル基、グリオキシロイル基、チオホルミル基、及び下記式：

WO 02/49632

PCT/JP01/11084



(式中、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ は、同一又は異なって、炭化水素基又はヘテロ環基を表すか、或いは $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

上記「アシル基」の定義において、

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

式 ( $\omega-1A$ ) で表される基の中で、 $R^{*1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素—カルボニル基」(具体例: アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、フェニルアセチル等の基)、 $R^{*1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環—カルボニル基」(具体例: 2-テノイル、3-フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等の基) と称する。

式 ( $\omega-2A$ ) で表される基の中で、 $R^{*1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素—オキシ—カルボニル基」(具体例: メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等の基)、 $R^{*1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環—オキシ—カルボニル基」(具体例: 3-ピリジルオキシカルボニル等の基) と称する。

式 ( $\omega-3A$ ) で表される基の中で、 $R^{*1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素—カルボニル—カルボニル基」(具体例: ピルボイル等の基)、 $R^{*1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環—カルボニル—カルボニル基」 と称する。

式 ( $\omega-4A$ ) で表される基の中で、 $R^{*1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素—オキシ—カルボニル—カルボニル基」(具体例: メトキサリル、エトキサリル等の基)、 $R^{*1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環—オキシ—カルボニル—カルボニル基」 と称する。

式 ( $\omega-5A$ ) で表される基の中で、 $R^{*1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素—スルファニル—カルボニル基」、 $R^{*1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環—スルファニル—カルボニル基」 と称する。

式 ( $\omega-6A$ ) で表される基の中で、 $R^{*1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素—チオカルボニル基」、 $R^{*1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環—チオカルボニル基」 と称する。

式 ( $\omega-7A$ ) で表される基の中で、 $R^{*1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素—

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

オキシチオカルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシチオカルボニル基」と称する。

式(ω-8A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルチオカルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルチオカルボニル基」と称する。

式(ω-9A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素ーカルバモイル基」(具体例：N-メチルカルバモイル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環ーカルバモイル基」と称する。

式(ω-10A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)ーカルバモイル基」(具体例：N, N-ジメチルカルバモイル等の基)、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)ーカルバモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素ーN-ヘテロ環ー置換カルバモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーカルボニル基」(具体例：モルホリノカルボニル等の基)と称する。

式(ω-11A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素ーチオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環ーチオカルバモイル基」と称する。

式(ω-12A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)ーチオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)ーチオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素ーN-ヘテロ環ーチオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーチオカルボニル基」と称する。

式(ω-13A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素ースルファモイル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環ースルファモイル基」と称する。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

式(ω-14A)で表される基の中で、R<sup>a1</sup>及びR<sup>b1</sup>が炭化水素基である基を「N、N-ジ(炭化水素)－スルファモイル基」(具体例：N、N-ジメチルスルファモイル等の基)、R<sup>a1</sup>及びR<sup>b1</sup>がヘテロ環基である基を「N、N-ジ(ヘテロ環)スルファモイル基」、R<sup>a1</sup>が炭化水素基でありR<sup>b1</sup>がヘテロ環基である基を「N－炭化水素－N－ヘテロ環－スルファモイル基」、R<sup>a1</sup>及びR<sup>b1</sup>が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ－スルホニル基」(具体例：1-ピロリルスルホニル等の基)と称する。

式(ω-15A)で表される基の中で、R<sup>a1</sup>が炭化水素基である基を「N－炭化水素－スルフィナモイル基」、R<sup>a1</sup>がヘテロ環基である基を「N－ヘテロ環－スルフィナモイル基」と称する。

式(ω-16A)で表される基の中で、R<sup>a1</sup>及びR<sup>b1</sup>が炭化水素基である基を「N、N-ジ(炭化水素)－スルフィナモイル基」、R<sup>a1</sup>及びR<sup>b1</sup>がヘテロ環基である基を「N、N-ジ(ヘテロ環)－スルフィナモイル基」、R<sup>a1</sup>が炭化水素基でありR<sup>b1</sup>がヘテロ環基である基を「N－炭化水素－N－ヘテロ環－スルフィナモイル基」、R<sup>a1</sup>及びR<sup>b1</sup>が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ－スルフィニル基」と称する。

式(ω-17A)で表される基の中で、R<sup>a1</sup>が炭化水素基である基を「炭化水素－オキシ－スルホニル基」、R<sup>a1</sup>がヘテロ環基である基を「ヘテロ環－オキシ－スルホニル基」と称する。

式(ω-18A)で表される基の中で、R<sup>a1</sup>が炭化水素基である基を「炭化水素－オキシ－スルフィニル基」、R<sup>a1</sup>がヘテロ環基である基を「ヘテロ環－オキシ－スルフィニル基」と称する。

式(ω-19A)で表される基の中で、R<sup>a1</sup>及びR<sup>b1</sup>が炭化水素基である基を「O、O'－ジ(炭化水素)－ホスホノ基」、R<sup>a1</sup>及びR<sup>b1</sup>がヘテロ環基である基を「O、O'－ジ(ヘテロ環)－ホスホノ基」、R<sup>a1</sup>が炭化水素基でありR<sup>b1</sup>がヘテロ環基である基を「O－炭化水素－O'－ヘテロ環－ホスホノ基」と称する。

式(ω-20A)で表される基の中で、R<sup>a1</sup>が炭化水素基である基を「炭化水素

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ースルホニル基」(具体例：メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルホニル基」と称する。

式( $\omega-21A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ースルフィニル基」(具体例：メチルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルフィニル基」と称する。

上記式( $\omega-1A$ )ないし( $\omega-21A$ )で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式( $\omega-1A$ )で表される「炭化水素ーカルボニル基」としては、アルキルーカルボニル基、アルケニルーカルボニル基、アルキニルーカルボニル基、シクロアルキルーカルボニル基、シクロアルケニルーカルボニル基、シクロアルカンジエニルーカルボニル基、シクロアルキルーアルキルーカルボニル基等の脂肪族炭化水素ーカルボニル基；アリールーカルボニル基；アラルキルーカルボニル基；架橋環式炭化水素ーカルボニル基；スピロ環式炭化水素ーカルボニル基；テルペン系炭化水素ーカルボニル基が挙げられる。以下、式( $\omega-2A$ )ないし( $\omega-21A$ )で表される基も同様である。

上記式( $\omega-1A$ )ないし( $\omega-21A$ )で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式( $\omega-1A$ )で表される「ヘテロ環ーカルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニル基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基が挙げられる。以下、式( $\omega-2A$ )ないし( $\omega-21A$ )で表される基も同様である。

上記式( $\omega-10A$ )ないし( $\omega-16A$ )で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル基」、「カルバモイル基」、「チオカルバモイル基」、「スルファモイル基」、及び「スルフィナモイル基」を総称して、「置換基を有していてもよいアシル基」と称する。

本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

場合には、特に言及する場合を除き、その官能基が、化学的に可能な位置に1個又は2個以上の「置換基」を有する場合があることを意味する。官能基に存在する置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一であっても異なってもよい。官能基に存在する「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、オキシ基、チオキシ基、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、イソシアノ基、シアナト基、チオシアナト基、イソシアナト基、イソチオシアナト基、ヒドロキシ基、スルファニル基、カルボキシ基、スルファニルカルボニル基、オキサロ基、メソオキサロ基、チオカルボキシ基、ジチオカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルホ基、スルファモイル基、スルフィノ基、スルフィナモイル基、スルフェノ基、スルフェナモイル基、ホスホノ基、ヒドロキシホスホニル基、炭化水素基、ヘテロ環基、炭化水素-オキシ基、ヘテロ環-オキシ基、炭化水素-スルファニル基、ヘテロ環-スルファニル基、アシル基、アミノ基、ヒドラジノ基、ヒドラゾノ基、ジアゼニル基、ウレイド基、チオウレイド基、グアニジノ基、カルバモイミドイル基（アミジノ基）、アジド基、イミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシイミノ基、アミノオキシ基、ジアゾ基、セミカルバジノ基、セミカルバゾノ基、アロファニル基、ヒダントイル基、ホスファノ基、ホスホロソ基、ホスホ基、ポリル基、シリル基、スタニル基、セラニル基、オキシド基等を挙げることができる。

上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」が2個以上存在する場合、該2個以上の置換基は、それらが結合している原子と一緒に環式基を形成してもよい。このような環式基には、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種が1個以上含有されていてもよく、該環上には1個以上の置換基が存在していてもよい。該環は、単環式又は縮合多環式のいずれであってもよく、芳香族又は非芳香族のいずれであってもよい。

上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」は、該置換基上の化学的に可能な位置で、上記「置換基」によって置換されていてもよい。置換



WO 02/49632

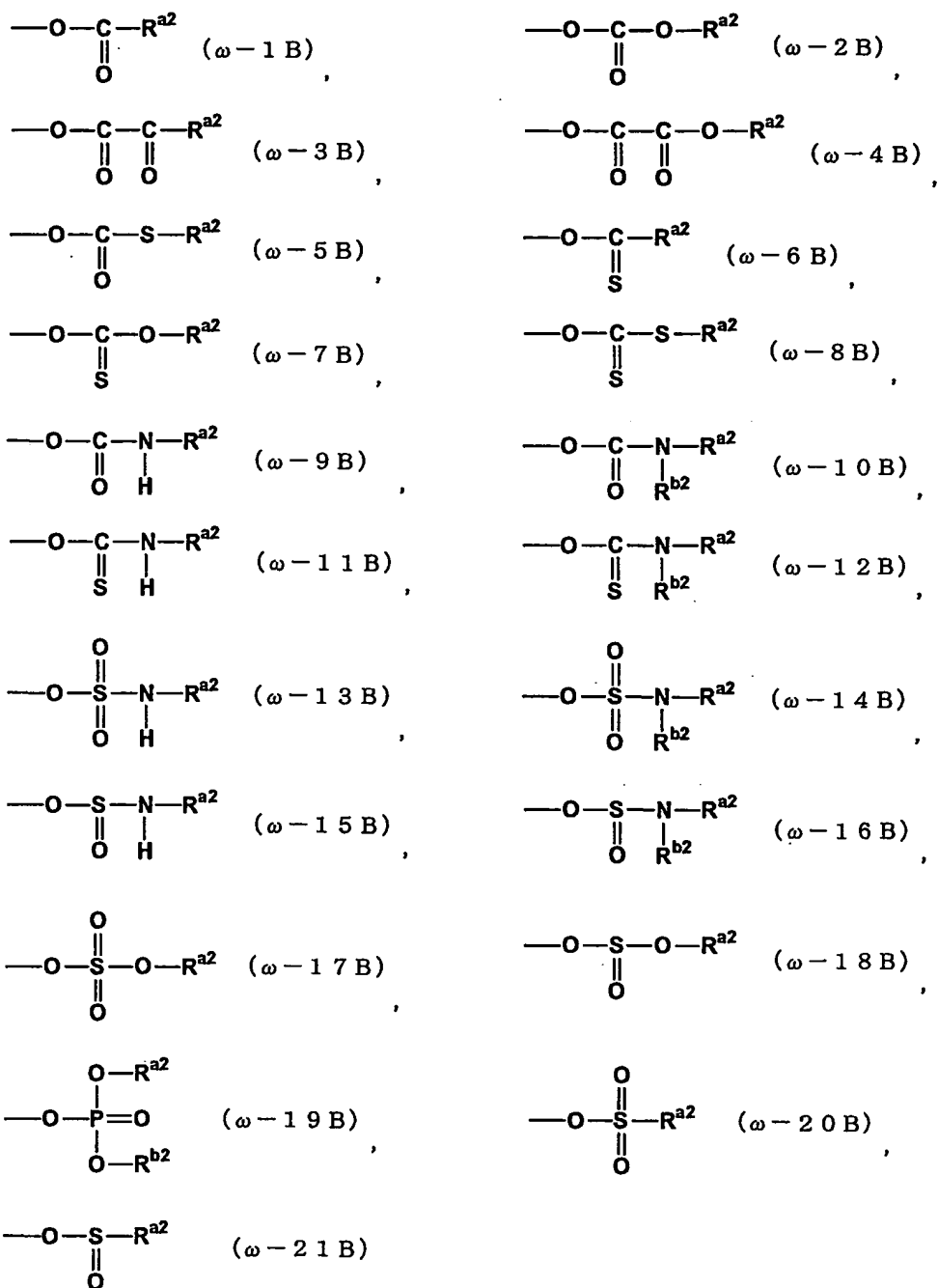
PCT/JP01/11084

基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基で置換される場合には、それらは同一であっても異なってもよい。そのような例として、例えば、ハロゲン化アルキル-カルボニル基（具体例：トリフルオロアセチル等の基）、ハロゲン化アルキル-スルホニル基（具体例：トリフルオロメタンスルホニル等の基）、アシル-オキシ基、アシル-スルファニル基、N-炭化水素基-アミノ基、N, N-ジ（炭化水素）-アミノ基、N-ヘテロ環-アミノ基、N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基、アシル-アミノ基、ジ（アシル）-アミノ基等の基が挙げられる。又、上記「置換基」上での「置換」は複数次にわたって繰り返されてもよい。

「アシル-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルオキシ基、グリオキシロイルオキシ基、チオホルミルオキシ基、及び下記式：

WO 02/49632

PCT/JP01/11084



(式中、 $R^{a2}$  及び  $R^{b2}$  は、同一又は異なって、炭化水素基、又はヘテロ環基を表すか、或いは  $R^{a2}$  及び  $R^{b2}$  が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

上記「アシルーオキシ基」の定義において、

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

式 ( $\omega-1B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-オキシ基」(具体例: アセトキシ、ベンゾイルオキシ等の基)、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-2B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-3B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-4B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-カルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-5B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-6B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-7B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-チオカルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-8B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-9B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」と称する。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

式( $\omega-10B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-11B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-12B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-13B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-14B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニル-オキシ基」と称する。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

式 ( $\omega-15B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-16B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-17B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-18B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-19B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -ホスホノ-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ (ヘテロ環) -ホスホノ-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素置換-O'-ヘテロ環置換ホスホノ-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-20B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-21B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル-オキシ基」と称する。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

上記式 ( $\omega-1B$ ) ないし ( $\omega-21B$ ) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1B$ ) で表される「炭化水素-カルボニル-オキシ基」としては、アルキル-カルボニル-オキシ基、アルケニル-カルボニル-オキシ基、アルキニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルキル-カルボニル-オキシ基、シクロアルケニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルカンジエニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル-オキシ基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-オキシ基；アリール-カルボニル-オキシ基；アラルキル-カルボニル-オキシ基；架橋環式炭化水素-カルボニル-オキシ基；スピロ環式炭化水素-カルボニル-オキシ基；テルペン系炭化水素-カルボニル-オキシ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2B$ ) ないし ( $\omega-21B$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1B$ ) ないし ( $\omega-21B$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1B$ ) で表される「ヘテロ環-カルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニル基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2B$ ) ないし ( $\omega-21B$ ) で表される基も同様である。

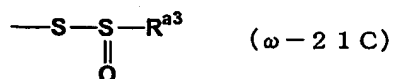
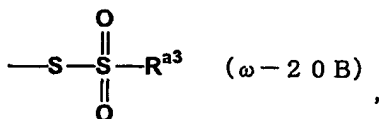
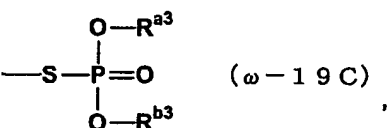
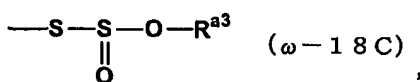
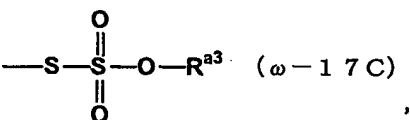
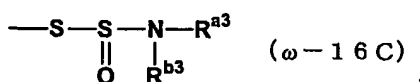
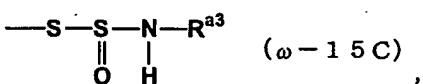
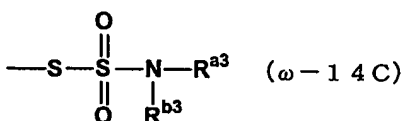
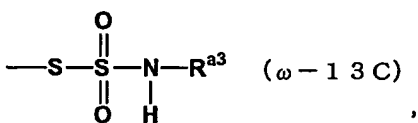
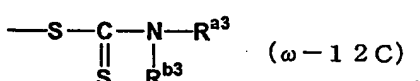
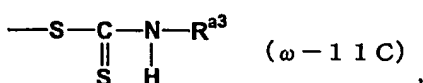
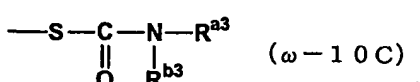
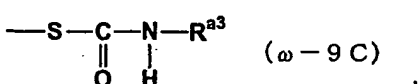
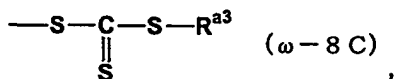
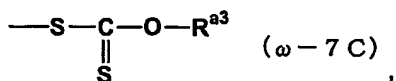
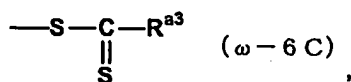
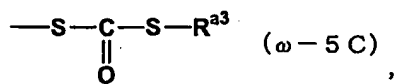
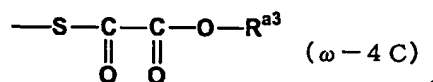
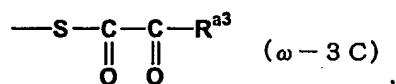
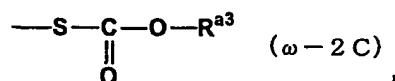
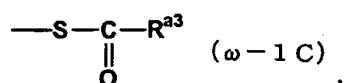
上記式 ( $\omega-10B$ ) ないし ( $\omega-16B$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル-オキシ基」、「炭化水素-オキシ基」、及び「ヘテロ環-オキシ基」を総称して、「置換オキシ基」と称する。又、これら「置換オキシ基」と「ヒドロキシ基」を総称して、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と称する。

「アシル-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルスルファニル基、グリオキシロイルスルファニル基、チオホルミルスルファニル基、及び下記式：

WO 02/49632

PCT/JP01/11084



(式中、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、或いは $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

上記「アシルースルファニル基」の定義において、

式 ( $\omega-1$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-2$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-3$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-4$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-5$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-6$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-7$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシチオカルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシチオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-8$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-9$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「N-ヘテ



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

「 $\omega$ -カルバモイルスルファニル基」と称する。

式( $\omega-10C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノカルボニルスルファモイル基」と称する。

式( $\omega-11C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイルスルファニル基」と称する。

式( $\omega-12C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノチオカルボニルスルファニル基」と称する。

式( $\omega-13C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイルスルファニル基」と称する。

式( $\omega-14C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルファモイルスルフィニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環スルファモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノスルホニ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-15C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-16C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルファニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-17C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-18C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-19C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -ホスホノ-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ (ヘテロ環) -ホスホノ-スルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノ-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-20C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-21C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

スルフィニルースルファニル基」と称する。

上記式 ( $\omega-1C$ ) ないし ( $\omega-21C$ ) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1C$ ) で表される「炭化水素-カルボニルースルファニル基」としては、アルキル-カルボニルースルファニル基、アルケニル-カルボニルースルファニル基、アルキニル-カルボニルースルファニル基、シクロアルキル-カルボニルースルファニル基、シクロアルケニル-カルボニルースルファニル基、シクロアルカンジエニル-カルボニルースルファニル基、シクロアルキル-アルキル-カルボニルースルファニル基等の脂肪族炭化水素-カルボニルースルファニル基；アリール-カルボニルースルファニル基；アラルキル-カルボニルースルファニル基；架橋環式炭化水素-カルボニルースルファニル基；スピロ環式炭化水素-カルボニルースルファニル基；テルペン系炭化水素-カルボニルースルファニル基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2C$ ) ないし ( $\omega-21C$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1C$ ) ないし ( $\omega-21C$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1C$ ) で表される「ヘテロ環-カルボニルースルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニルースルファニル基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニルースルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニルースルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニルースルファニル基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2C$ ) ないし ( $\omega-21C$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10C$ ) ないし ( $\omega-16C$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシルースルファニル基」、「炭化水素-スルファニル基」、及び「ヘテロ環-スルファニル基」を総称して、「置換スルファニル基」と称する。又、これら「置換スルファニル基」と「スルファニル基」を総称して、「置換基を有していてもよいスルファニル基」と称する。

「N-炭化水素-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「炭

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N-アルキル-アミノ基、N-アルケニル-アミノ基、N-アルキニル-アミノ基、N-シクロアルキル-アミノ基、N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基、N-アリール-アミノ基、N-アラルキル-アミノ基等が挙げられる。

「N-アルキル-アミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、(2-メチルブチル)アミノ、(1-メチルブチル)アミノ、ネオペンチルアミノ、(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ、(1-エチルプロピル)アミノ、n-ヘキシルアミノ、(4-メチルペンチル)アミノ、(3-メチルペンチル)アミノ、(2-メチルペンチル)アミノ、(1-メチルペンチル)アミノ、(3, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2, 2-ジメチルブチル)アミノ、(1, 1-ジメチルブチル)アミノ、(1, 2-ジメチルブチル)アミノ、(1, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2-エチルブチル)アミノ、(1-エチルブチル)アミノ、(1-エチル-1-メチルプロピル)アミノ、n-ヘプチルアミノ、n-オクチルアミノ、n-ノニルアミノ、n-デシルアミノ、n-ウンデシルアミノ、n-ドデシルアミノ、n-トリデシルアミノ、n-テトラデシルアミノ、n-ペンタデシルアミノ等のC<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-アルケニル-アミノ基」としては、例えば、ビニルアミノ、(プロパー1-エン-1-イル)アミノ、アリルアミノ、イソプロペニルアミノ、(ブター1-エン-1-イル)アミノ、(ブター2-エン-1-イル)アミノ、(ブター3-エン-1-イル)アミノ、(2-メチルプロパー2-エン-1-イル)アミノ、(1-メチルプロパー2-エン-1-イル)アミノ、(ペンター1-エン-1-イル)アミノ、(ペンター2-エン-1-イル)アミノ、(ペンター3-エン-1-イル)アミノ、(ペンター4-エン-1-イル)アミノ、(3-メチルブター2-エン-1-イル)アミノ、(3-メチルブター3-エン-1-イル)アミノ、(ヘ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

キサ-1-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-2-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-4-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-5-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-1-エン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-6-エン-1-イル) アミノ、(オクタ-1-エン-1-イル) アミノ、(オクタ-7-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-エン-1-イル) アミノ、(デカ-1-エン-1-イル) アミノ、(デカ-9-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-10-エン-1-イル) アミノ、(ドデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ドデカ-11-エン-1-イル) アミノ、(トリデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(トリデカ-12-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-13-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-14-エン-1-イル) アミノ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルケニル-アミノ基が挙げられる。

「N-アルキニル-アミノ基」としては、例えば、エチニルアミノ、(プロパ-1-イン-1-イル) アミノ、(プロパ-2-イン-1-イル) アミノ、(ブタ-1-イン-1-イル) アミノ、(ブタ-3-イン-1-イル) アミノ、(1-メチルプロパ-2-イン-1-イル) アミノ、(ペンタ-1-イン-1-イル) アミノ、(ペンタ-4-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-1-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-5-イン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-1-イン-1-イル、(ヘプタ-6-イン-1-イル) アミノ、(オクタ-1-イン-1-イル) アミノ、(オクタ-7-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-イン-1-イル) アミノ、(デカ-1-イン-1-イル) アミノ、(デカ-9-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-10-イン-1-イル) アミノ、(ドデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ドデカ-11-イン-1-イル) アミノ、(トリデカ-1-イン-1-

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

イル) アミノ、(トリデカ-12-イン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-13-イン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-14-イン-1-イル) アミノ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-シクロアルキル-アミノ基」としては、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘプチルアミノ、シクロオクチルアミノ等の $C_3 \sim C_8$ のN-シクロアルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル) アミノ、(1-シクロプロピルエチル) アミノ、(2-シクロプロピルエチル) アミノ、(3-シクロプロピルプロピル) アミノ、(4-シクロプロピルブチル) アミノ、(5-シクロプロピルペンチル) アミノ、(6-シクロプロピルヘキシル) アミノ、(シクロブチルメチル) アミノ、(シクロペンチルメチル) アミノ、(シクロブチルメチル) アミノ、(シクロペンチルメチル) アミノ、(シクロヘキシルメチル) アミノ、(2-シクロヘキシルエチル) アミノ、(3-シクロヘキシルプロピル) アミノ、(4-シクロヘキシルブチル) アミノ、(シクロヘプチルメチル) アミノ、(シクロオクチルメチル) アミノ、(6-シクロオクチルヘキシル) アミノ等の $C_4 \sim C_{14}$ のN-シクロアルキル-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-アリール-アミノ基」としては、例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ、アントリルアミノ、フェナントリルアミノ、アセナフチレニルアミノ等の $C_6 \sim C_{14}$ のN-モノ-アリールアミノ基が挙げられる。

「N-アラルキル-アミノ基」としては、例えば、ベンジルアミノ、(1-ナフチルメチル) アミノ、(2-ナフチルメチル) アミノ、(アントラセニルメチル) アミノ、(フェナントレニルメチル) アミノ、(アセナフチレニルメチル) アミノ、

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

(ジフェニルメチル) アミノ、(1-フェネチル) アミノ、(2-フェネチル) アミノ、(1-(1-ナフチル) エチル) アミノ、(1-(2-ナフチル) エチル) アミノ、(2-(1-ナフチル) エチル) アミノ、(2-(2-ナフチル) エチル) アミノ、(3-フェニルプロピル) アミノ、(3-(1-ナフチル) プロピル) アミノ、(3-(2-ナフチル) プロピル) アミノ、(4-フェニルブチル) アミノ、(4-(1-ナフチル) ブチル) アミノ、(4-(2-ナフチル) ブチル) アミノ、(5-フェニルペンチル) アミノ、(5-(1-ナフチル) ペンチル) アミノ、(5-(2-ナフチル) ペンチル) アミノ、(6-フェニルヘキシル) アミノ、(6-(1-ナフチル) ヘキシル) アミノ、(6-(2-ナフチル) ヘキシル) アミノ等の $C_7 \sim C_{16}$ のN-アラルキル-アミノ基が挙げられる。

「N, N-ジ (炭化水素) -アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N, N-ジ-n-プロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N-アリル-N-メチルアミノ、N-(プロパー-2-イン-1-イル)-N-メチルアミノ、N, N-ジシクロヘキシルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシルメチルアミノ-N-メチルアミノ、N, N-ジフェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、N, N-ジベンジルアミノ、N-ベンジル-N-メチルアミノ等の基が挙げられる。

「N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つ水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、例えば、(3-ピロリジニル) アミノ、(4-ピペリジニル) アミノ、(2-テトラヒドロピラニル) アミノ、(3-インドリニル) アミノ、(4-クロマニル) アミノ、(3-チエニル) アミノ、(3-ピリジル) アミノ、(3-キノリル) アミノ、(5-インドリル) アミノ等の基が挙げられる。

「N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」及び「ヘテロ環基」で1つずつ置換された基が挙げ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

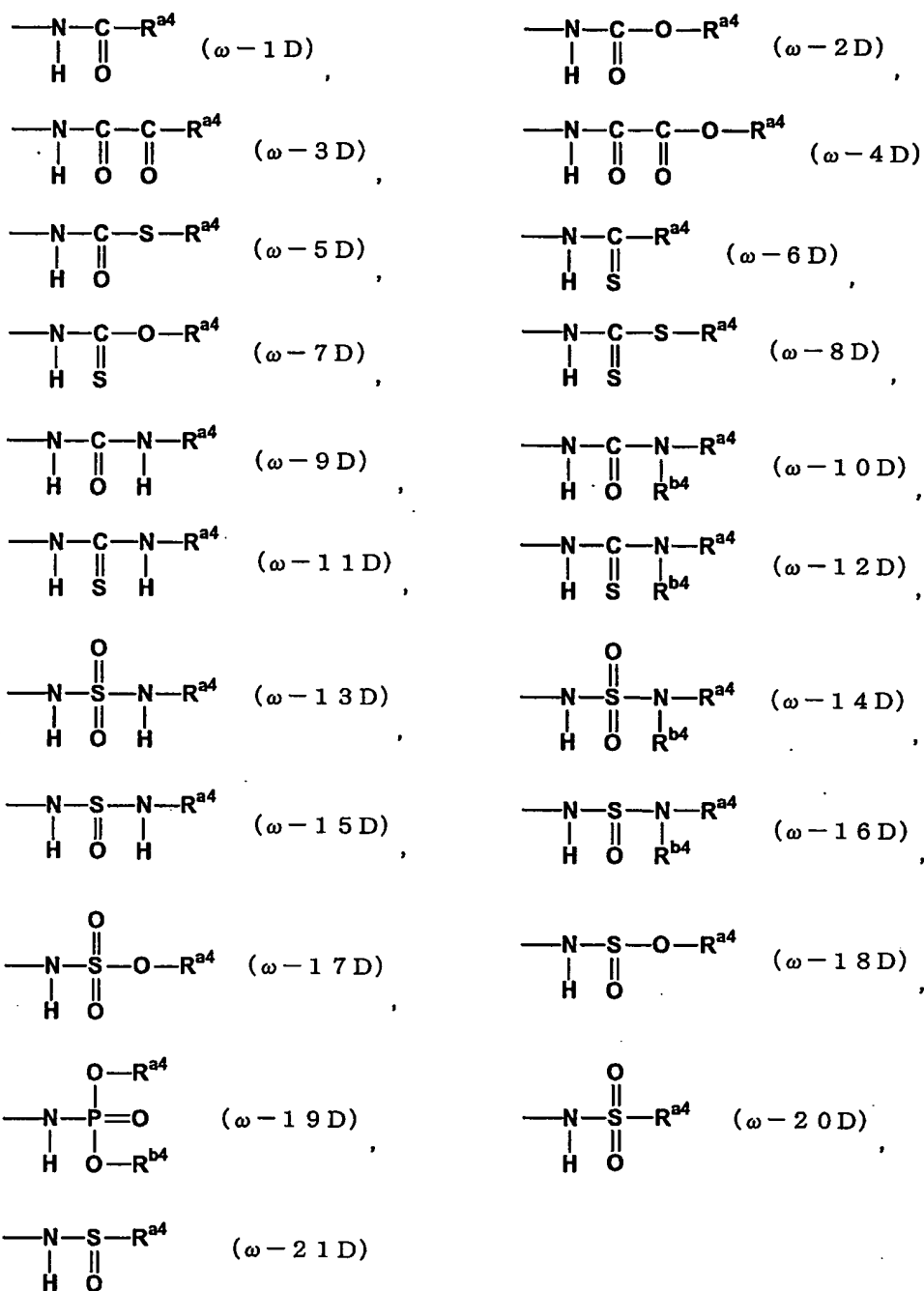
られ、例えば、N-メチル-N-(4-ピペリジニル) アミノ、N-(4-クロマニル)-N-メチルアミノ、N-メチル-N-(3-チエニル) アミノ、N-メチル-N-(3-ピリジル) アミノ、N-メチル-N-(3-キノリル) アミノ等の基が挙げられる。

「アシル-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルアミノ基、グリオキシロイルアミノ基、チオホルミルアミノ基、及び下記式：



WO 02/49632

PCT/JP01/11084



(式中、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、或いは $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

上記「アシルーアミノ基」の定義において、

式 ( $\omega-1D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-2D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-3D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニルーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-4D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-5D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-6D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーチオカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-7D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーチオカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-8D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーチオカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-9D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「Nー炭化水素ーカルバモイル基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「Nーヘテロ環ーカルバモ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

イルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-10D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-11D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-12D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-13D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-14D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「ジ(炭化水素)スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニルーアミノ基」と称する。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

式 (ω-15D) で表される基の中で、R<sup>a4</sup>が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-アミノ基」、R<sup>a4</sup>がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-アミノ基」と称する。; 式 (ω-16D) で表される基の中で、R<sup>a4</sup>及びR<sup>b4</sup>が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル-アミノ基」、R<sup>a4</sup>及びR<sup>b4</sup>がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル-アミノ基」、R<sup>a4</sup>が炭化水素基でありR<sup>b4</sup>がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル-アミノ基」、R<sup>a4</sup>及びR<sup>b4</sup>が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル-アミノ基」と称する。

式 (ω-17D) で表される基の中で、R<sup>a4</sup>が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル-アミノ基」、R<sup>a4</sup>がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル-アミノ基」と称する。

式 (ω-18D) で表される基の中で、R<sup>a4</sup>が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル-アミノ基」、R<sup>a4</sup>がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル-アミノ基」と称する。

式 (ω-19D) で表される基の中で、R<sup>a4</sup>及びR<sup>b4</sup>が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -ホスホノ-アミノ基」、R<sup>a4</sup>及びR<sup>b4</sup>がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ (ヘテロ環) -ホスホノ-アミノ基」、R<sup>a4</sup>が炭化水素基でありR<sup>b4</sup>がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノ-アミノ基」と称する。

式 (ω-20D) で表される基の中で、R<sup>a4</sup>が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル-アミノ基」、R<sup>a4</sup>がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル-アミノ基」と称する。

式 (ω-21D) で表される基の中で、R<sup>a4</sup>が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル-アミノ基」、R<sup>a4</sup>がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル-アミノ基」と称する。

上記式 (ω-1D) ないし (ω-21D) で表される基における「炭化水素」

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1D$ ) で表される「炭化水素-カルボニル-アミノ基」としては、アルキル-カルボニル-アミノ基、アルケニル-カルボニル-アミノ基、アルキニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルキル-カルボニル-アミノ基、シクロアルケニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルカンジエニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル-アミノ基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-アミノ基；アリール-カルボニル-アミノ基；アラルキル-カルボニル-アミノ基；架橋環式炭化水素-カルボニル-アミノ基；スピロ環式炭化水素-カルボニル-アミノ基；テルペン系炭化水素-カルボニル-アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2D$ ) ないし ( $\omega-21D$ ) で表される基も同様である。

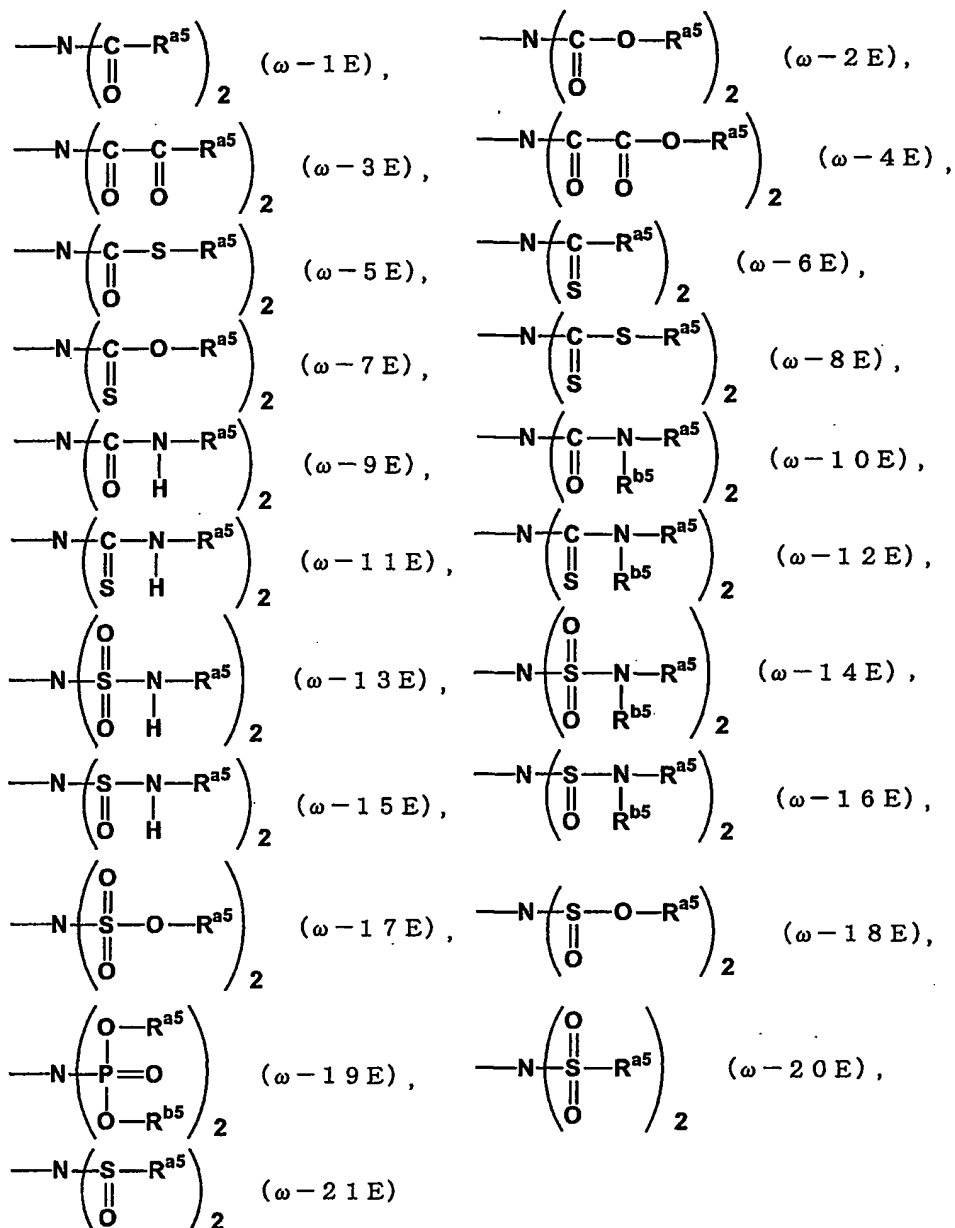
上記式 ( $\omega-1D$ ) ないし ( $\omega-21D$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1D$ ) で表される「ヘテロ環-カルボニル-アミノ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニル-アミノ基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル-アミノ基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-アミノ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2D$ ) ないし ( $\omega-21D$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10D$ ) ないし ( $\omega-16D$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

「ジ (アシル) -アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、上記「置換基を有していてもよい」の「置換基」の定義における「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ジ (ホルミル) -アミノ基、ジ (グリオキシロイル) -アミノ基、ジ (チオホルミル) -アミノ基、及び下記式：

WO 02/49632

PCT/JP01/11084



(式中、 $\text{R}^{\text{a}5}$ 及び $\text{R}^{\text{b}5}$ は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、或いは $\text{R}^{\text{a}5}$ 及び $\text{R}^{\text{b}5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す) で表される基があげられる

上記「ジ (アシル) -アミノ基」の定義において、

式 ( $\omega-1 \text{ E}$ ) で表される基で、 $\text{R}^{\text{a}5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-2E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーオキシーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーオキシーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-3E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-4E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-5E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ースルファニルーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ースルファニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-6E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーチオカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-7E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーオキシーチオカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーオキシーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-8E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ースルファニルーチオカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-9E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (Nー炭化水素ーカルバモイル) アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (Nーヘテロ環ーカルバモイル)ーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-10E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

[N, N-ジ(炭化水素) -カルバモイル] -アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス [N, N-ジ(ヘテロ環) -カルバモイル] -アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル) -アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス (環状アミノ-カルボニル) -アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-11E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (N-炭化水素-チオカルバモイル) -アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N-ヘテロ環-チオカルバモイル) -アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-12E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス [N, N-ジ(炭化水素) -チオカルバモイル] -アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス [N, N-ジ(ヘテロ環) -チオカルバモイル] -アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル) -アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス (環状アミノ-チオカルボニル) -アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-13E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (N-炭化水素-スルファモイル) -アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N-ヘテロ環-スルファモイル) -アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-14E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス [N, N-ジ(炭化水素) -スルファモイル] -アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス [N, N-ジ(ヘテロ環) -スルファモイル] -アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル) -アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス (環状アミノ-スルホニル) -アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-15E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (N-炭



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

化水素－スルフィナモイル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N－ヘテロ環－スルフィナモイル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-16E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス [N, N－ジ (炭化水素)－スルフィナモイル]－アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス [N, N－ジ (ヘテロ環)－スルフィナモイル]－アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N－炭化水素－N－ヘテロ環－スルフィナモイル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス (環状アミノ－スルフィニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-17E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－オキシ－スルホニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－オキシ－スルホニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-18E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－オキシ－スルフィニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－オキシ－スルフィニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-19E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス [O, O'－ジ (炭化水素)－ホスホノ]－アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス [O, O'－ジ (ヘテロ環)－ホスホノ]－アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (O－炭化水素－O'－ヘテロ環－ホスホノ)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-20E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－スルホニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－スルホニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-21E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－スルフィニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－スルフィニル)－アミノ基」と称する。

上記式 ( $\omega-1E$ ) ないし ( $\omega-21E$ ) で表される基における「炭化水素」

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1E$ ) で表される「ビス (炭化水素-カルボニル) -アミノ基」としては、ビス (アルキル-カルボニル) -アミノ基、ビス (アルケニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (アルキニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルキル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルケニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルカンジエニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルキル-アルキル-カルボニル) -アミノ基等のビス (脂肪族炭化水素-カルボニル) -アミノ基；ビス (アリール-カルボニル) -アミノ基；ビス (アラルキル-カルボニル) -アミノ基；ビス (架橋環式炭化水素-カルボニル) -アミノ基；ビス (スピロ環式炭化水素-カルボニル) -アミノ基；ビス (テルペン系炭化水素-カルボニル) -アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2E$ ) ないし ( $\omega-21E$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1E$ ) ないし ( $\omega-21E$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1E$ ) で表される「ビス (ヘテロ環-カルボニル) -アミノ基」としては、例えば、ビス (単環式ヘテロアリール-カルボニル) -アミノ基、ビス (縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル) -アミノ基、ビス (単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル) -アミノ基、ビス (縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル) -アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2E$ ) ないし ( $\omega-21E$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10E$ ) ないし ( $\omega-16E$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル-アミノ基」及び「ジ (アシル) -アミノ基」を総称して、「アシル置換アミノ基」と称する。又、上記「N-炭化水素-アミノ基」、「N, N-ジ (炭化水素) -アミノ基」、「N-ヘテロ環-アミノ基」、「N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基」、「環状アミノ基」、「アシル-アミノ基」、及び「ジ (アシル) -アミノ基」を総称して、「置換アミノ基」と称する。さらに、これら「置

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

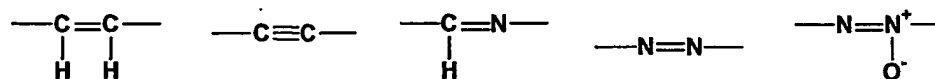
換アミノ基」と「アミノ基」を総称して、「置換基を有していてもよいアミノ基」と称する。

以下、上記一般式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4) で表される化合物について具体的に説明する。

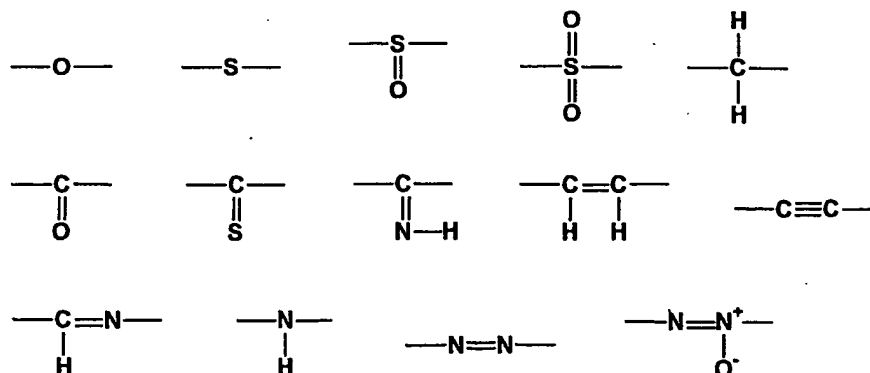
Xの定義における「主鎖の原子数が2ないし4である連結基」とは、環ZとEの間に、主鎖の原子が2ないし4個連なっている連結基を意味する。上記「主鎖の原子数」は、ヘテロ原子の有無に関わらず、環ZとEとの間に存在する原子の数が最小となるように数えるものとする。例えば、1, 2-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を3個、1, 4-フェニレンの原子数を4個、2, 6-ピリジンジイルの原子数を3個として数える。

上記「主鎖の原子数が2ないし4である連結基」は、下記2価基群 $\alpha$ -1より選択される基1個で形成されるか、或いは、下記2価基群 $\alpha$ -2より選択される基1ないし4種が2ないし4個結合して形成される。

[2価基群 $\alpha$ -1] 下記式：



[2価基群 $\alpha$ -2] 下記式：



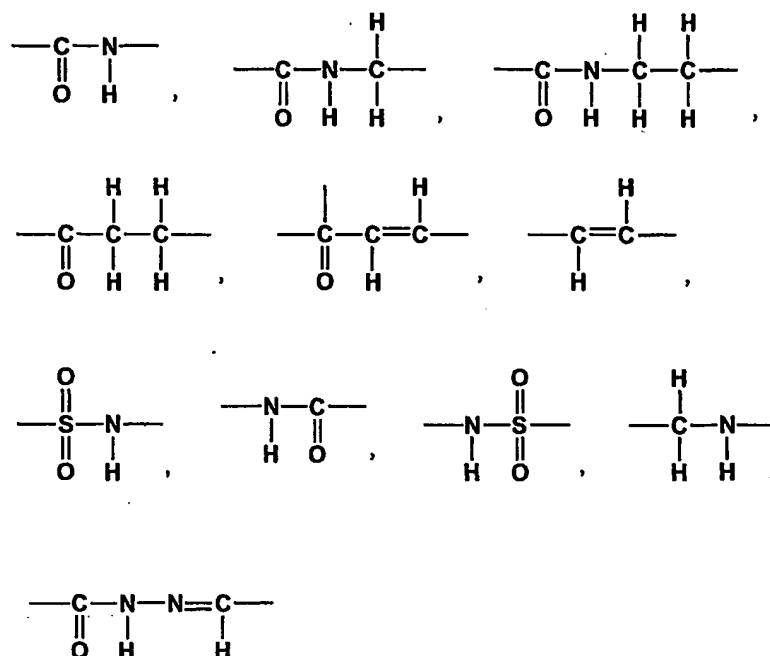
該2価基が2個以上結合する場合、各基は同一であっても異なってもよい。

上記「主鎖の原子数が2ないし4である連結基」としては、好適には、下記連結基群 $\alpha$ より選択される基である。

WO 02/49632

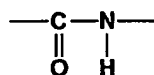
PCT/JP01/11084

[連結基群  $\alpha$ ] 下記式：



(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する)

最も好適には、下記式：



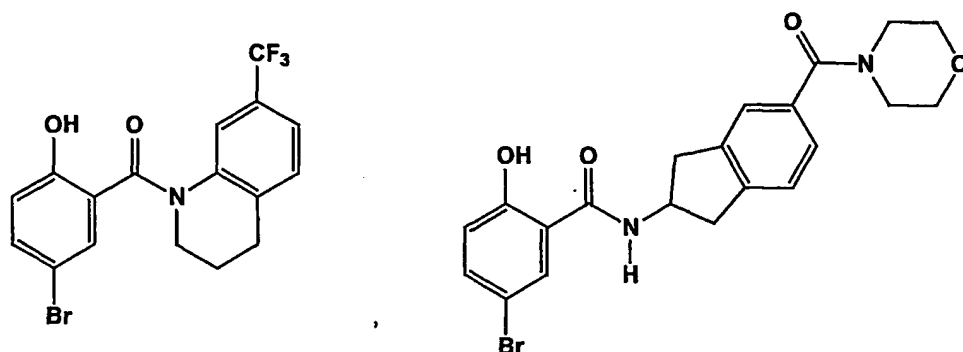
(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する)

で表される基である。

「主鎖の原子数が 2 ないし 4 である連結基」の定義における「該連結基は置換基を有していてもよい」の置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられ、好適には、 $C_1 \sim C_8$  のアルキル基であり、さらに好適には、メチル基である。該置換基は、環 Z 又は E が有する置換基と一緒にあって、それらが結合している原子と共に、置換基を有していてもよい環式基を形成してもよい。このような例としては、一般式 (I) で表される化合物が、下記式：

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

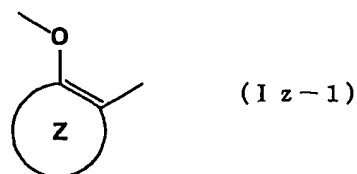


である化合物が挙げられる。

上記一般式 (I) において、A としては、水素原子又はアセチル基を挙げることができ、好適には水素原子である。

環 Z の定義における「置換基を有していてもよいアレーン」の「アレーン」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アンラセン環、フェナントレン環、アセナフチレン環等が挙げられる。好適には、ベンゼン環、ナフタレン環等の  $C_6 \sim C_{10}$  のアレーンであり、さらに好適には、ベンゼン環及びナフタレン環であり、最も好適には、ベンゼン環である。

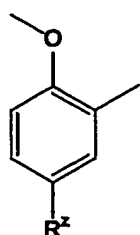
環 Z が、ベンゼン環である場合、「式-O-A (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-X-E (式中、X 及び E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい」の「置換基」は、一般式 (I) における環 Z を含む下記部分構造式 (I z-1) :



が下記式 (I z-2) :

WO 02/49632

PCT/JP01/11084



(I z-2)

で表される場合の $R^z$ の位置に存在することが好ましい。

環Zの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「ヘテロアレーン」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられ、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、1, 2, 3-トリアジン環、1, 2, 4-トリアジン環、1H-アゼピン環、1, 4-オキセピン環、1, 4-チアゼピン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ベンゾ[b]チオフェン環、ベンゾ[c]チオフェン環、インドール環、2H-イソインドール環、1H-インダゾール環、2H-インダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1, 2-ベンゾイソオキサゾール環、2, 1-ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、1, 2-ベンゾイソチアゾール環、2, 1-ベンゾイソチアゾール環、1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール環、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール環、1H-ベンゾトリアゾール環、2H-ベンゾトリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、1H-1, 5-ベンゾジアゼピン環、カルバゾール環、 $\alpha$ -カルボリン環、 $\beta$ -カルボリン環、 $\gamma$ -カルボリン環、アクリジン環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フェナジン環、フェナントリジン環、フェナントロリン環、チアントレン環、インドリジン環、フェノキサチン環等の5ないし14員の単

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられる。好適には、6ないし13員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環であり、さらに好適には、ピリジン環、インドール環、キノキサリン環、及びカルバゾール環である。

環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられ、環Zが、「式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、該置換基としては、好適には、置換基群 $\gamma-1z$ として定義される、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよいチオウレイド基、及び置換基を有していてもよいジアゼニル基である。

置換基群 $\gamma-1z$ の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」、及びR<sup>2</sup>の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、好適には、置換基を有していてもよい炭化水素-オキシ基であり、さらに好適には、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシ基であり、特にさらに好適には、メトキシ基である。

置換基群 $\gamma-1z$ の定義における「置換基を有していてもよいアミノ基」、及びR<sup>2</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基を有していてもよいアミノ基」

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、好適には、ジ（炭化水素）－アミノ基及び炭化水素－カルボニル－アミノ基であり、さらに好適には、ジ（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）－アミノ基及び $C_6 \sim C_{10}$ のアリール－カルボニル－アミノ基であり、特にさらに好適には、ジメチルアミノ基及びベンゾイルアミノ基である。

置換基群  $\gamma-1z$  の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」、及び  $R^2$  の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、好適には、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_2 \sim C_6$  のアルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_2 \sim C_6$  のアルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_6 \sim C_{10}$  のアリール基、及び置換基を有していてもよい  $C_7 \sim C_{16}$  のアラルキル基であり、さらに好適には、メチル基、tert-ブチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2,2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、フェニル基、及び2-フェネチル基である。

置換基群  $\gamma-1z$  の定義における「置換基を有していてもよいヘテロ環基」の「置換基」、及び  $R^2$  の定義における「置換基を有していてもよいヘテロ環基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヘテロ環基」とし



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ては、好適には、置換基を有していてもよいヘテロアリアル基であり、さらに好適には、置換基を有していてもよい5ないし6員のヘテロアリアル基であり、特にさらに好適には、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-メチルチアゾール-4-イル基、及び2-ピリジル基である。

置換基群 $\gamma-1z$ の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」、及び $R^2$ の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」としては、上記「置換基を有していてもよいアシル基」の定義において例示した基と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアシル基」としては、好適には、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素-オキシ-カルボニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環-カルボニル基、及び置換基を有していてもよいヘテロ環-スルホニル基であり、さらに好適には、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル-カルボニル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ-カルボニル基、置換基を有していてもよい5員のヘテロアリアル-スルホニル基、及び置換基を有していてもよい6員の非芳香族ヘテロ環-スルホニル基であり、さらに特に好適には、[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジメチルスルファモイル基、アセチル基、イソブチリル基、メトキシカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカルボニル基、及び(ピロール-1-イル)スルホニル基である。

置換基群 $\gamma-1z$ の定義における「置換基を有していてもよいウレイド基」の「置換基」、及び $R^2$ の定義における「置換基を有していてもよいウレイド基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいウレイド基」とし

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ては、好適には、3-フェニルウレイド基である。

置換基群  $\gamma-1z$  の定義における「置換基を有していてもよいチオウレイド基」の「置換基」、及び  $R^z$  の定義における「置換基を有していてもよいチオウレイド基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいチオウレイド基」としては、好適には、(3-フェニル)チオウレイド基である。

置換基群  $\gamma-1z$  の定義における「置換基を有していてもよいジアゼニル基」の「置換基」、及び  $R^z$  の定義における「置換基を有していてもよいジアゼニル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいジアゼニル基」としては、好適には、(4-ニトロフェニル)ジアゼニル基及び [(4-ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基である。

$R^z$  としては、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよいチオウレイド基、及び置換基を有していてもよいジアゼニル基が挙げられ、最も好適には、ハロゲン原子である。

E の定義における「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、上記「炭化水素基」の定義における「アリール基」と同様の基が挙げられ、好適には、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等の  $C_6 \sim C_{10}$  のアリール基であり、最も好適には、フェニル基である。

E の定義における「置換基を有していてもよいアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。

E の定義における「置換基を有していてもよいフェニル基」としての好適な態様は、

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

(1)  $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基 2 個で置換されたフェニル基 (該フェニル基は  $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基 2 個の他に、さらに置換基を有していてもよい)

(2)  $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基 1 個で置換されたフェニル基 (該フェニル基は  $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基 1 個の他に、さらに置換基 (ただし、 $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基を除く) を有していてもよい)

(3) 置換基 (ただし、 $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基を除く) を有していてもよいフェニル基

である。

E の定義における「 $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基 2 個で置換されたフェニル基 (該フェニル基は  $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基 2 個の他に、さらに置換基を有していてもよい)」の「 $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基」としては、上記「 $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基」の定義において例示した基と同様の基が挙げられる。該「(該フェニル基は  $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基 2 個の他に、さらに置換基を有していてもよい)」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「 $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基 2 個で置換されたフェニル基 (該フェニル基は  $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基 2 個の他に、さらに置換基を有していてもよい)」としては、好適には、「 $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基 2 個で置換されたフェニル基」であり、さらに好適には、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基及び 2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基であり、最も好適には、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基である。

E の定義における「 $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基 1 個で置換されたフェニル基 (該フェニル基は  $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基 1 個の他に、さらに置換基 (ただし、 $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基を除く) を有していてもよい)」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基 (ただし、 $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基は除く) が挙げら

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

れ、好適には、置換基群  $\gamma-1e$  として定義される、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、及び置換基を有していてもよいスルファニル基である。

置換基群  $\gamma-1e$  の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、好適には、置換基を有していてもよい炭化水素-オキシ基であり、さらに好適には、置換基群  $\gamma-2e$  として定義される、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルコキシ基であり、特にさらに好適には、メトキシ基である。

置換基群  $\gamma-1e$  の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、好適には、置換基群  $\gamma-2e$  として定義される、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基であり、さらに好適には、メチル基である。

置換基群  $\gamma-1e$  の定義における「置換基を有していてもよいヘテロ環基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヘテロ環基」としては、好適には、置換基群  $\gamma-2e$  として定義される、置換基を有していてもよい5ないし6員の非芳香族ヘテロ環基であり、さらに好適には、1-ピロリジニル基、及びモルホリノ基である。

置換基群  $\gamma-1e$  の定義における「置換基を有していてもよいスルファニル基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基を有していてもよいスルファニル基」と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げら

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

れる。該「置換基を有していてもよいスルファニル基」としては、好適には、置換基を有していてもよい炭化水素－スルファニル基であり、さらに好適には、置換基群 $\gamma-2e$ として定義される、置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ のアルキルスルファニル基であり、特にさらに好適には、メチルスルファニル基である。

Eの定義における「 $C_1\sim C_6$ のハロゲン化アルキル基1個で置換されたフェニル基（該フェニル基は $C_1\sim C_6$ のハロゲン化アルキル基1個の他に、さらに置換基（ただし、 $C_1\sim C_6$ のハロゲン化アルキル基を除く）を有していてもよい）」の「 $C_1\sim C_6$ のハロゲン化アルキル基」としては、上記「 $C_1\sim C_6$ のハロゲン化アルキル基」と同様の基が挙げられ、好適には、1個以上のフッ素原子で置換された $C_1\sim C_6$ のアルキル基であり、さらに好適には、3個以上のフッ素原子で置換された $C_1\sim C_6$ のアルキル基であり、最も好適には、トリフルオロメチル基である。

Eの定義における「 $C_1\sim C_6$ のハロゲン化アルキル基1個で置換されたフェニル基（該フェニル基は $C_1\sim C_6$ のハロゲン化アルキル基1個の他に、さらに置換基（ただし、 $C_1\sim C_6$ のハロゲン化アルキル基を除く）を有していてもよい）」としては、好適には、2-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-（トリフルオロメチル）フェニル基、4-（トリフルオロメチル）フェニル基、2-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル基、2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル基、2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-ブロモ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル基、4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル基、4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル基、2-ニトロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、4-ニトロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル基、4-シアノ-3-（トリフルオロメチル）フェニル基、2-メチル-3-（トリフルオロメチル）フェニル基、2-メチル-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、4-メチル-3-（トリ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

フルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(メチルスルファニル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(1-ピロリジノ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、及び2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基であり、さらに好適には、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基であり、最も好適には、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基である。

Eの定義における「置換基(ただし、 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基を除く)を有していてもよいフェニル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられ、好適には、置換基群 $\gamma-3e$ として定義される、ハロゲン原子、ニトロ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、及び置換基を有していてもよいアシル基である。

置換基群 $\gamma-3e$ の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、好適には、無置換のヒドロキシ基、及び置換基を有していてもよい炭化水素-オキシ基であり、さらに好適には、置換基群 $\gamma-4e$ として定義される、無置換のヒドロキシ基、及び置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基であり、特にさらに好適には、無置換のヒドロキシ基、及びメトキシ基である。

置換基群 $\gamma-3e$ の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、好適には、置換基群  $\gamma-4e$  として定義される、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_6 \sim C_{10}$  のアリール基、及び置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキレン基であり、さらに好適には、メチル基、tert-ブチル基、フェニル基、及び1, 1, 4, 4-テトラメチルブタン-1, 4-ジイル基である。

置換基群  $\gamma-3e$  の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」としては、上記「置換基を有していてもよいアシル基」の定義において例示した基と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアシル基」としては、好適には、置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基、及び置換基を有していてもよい炭化水素-オキシカルボニル基であり、さらに好適には、置換基群  $\gamma-4e$  として定義される、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキル-カルボニル基、及び置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルコキシカルボニル基であり、さらに特に好適には、アセチル基及びメトキシカルボニル基である。

Eの定義における「置換基（ただし、 $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基を除く）を有していてもよいフェニル基」としては、好適には、フェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、3, 5-ジニトロフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、5- (1, 1-ジメチル) エチル-2-メトキシフェニル基、3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル基、ビフェニル-3-イル基、4-メト

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

キシピフェニル-3-イル基、3-アセチルフェニル基、及び3, 5-ビス (メトキシカルボニル) フェニル基であり、さらに好適には、2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、及び5- (1, 1-ジメチル) エチル-2-メトキシフェニル基である。

Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「単環式ヘテロアリール基」及び「縮合多環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。好適には、5ないし13員のヘテロアリール基であり、さらに好適には、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリル基、及びカルバゾリル基であり、最も好適には、チアゾリル基である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいチアゾリル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。好適には、置換基群 $\gamma-5e$ として定義される、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、及び置換基を有していてもよいアシル基である。

置換基群 $\gamma-5e$ の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、好適には、置換基群 $\gamma-6e$ として定義される、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基、及び置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{16}$ のアラルキル基であり、さらに好適には、メチル基、エ



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

チル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、カルボキシメチル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、4-フルオロフェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、ペンタフルオロフェニル基、及びベンジル基である。

置換基群  $\gamma-5e$  の定義における「置換基を有していてもよいヘテロ環基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヘテロ環基」としては、好適には、置換基群  $\gamma-6e$  として定義される、置換基を有していてもよい6員の非芳香族ヘテロ環基であり、さらに好適には、ピペリジノ基、モルホリノ基、4-メチルピペリジン-1-イル基、及び4-フェニルピペリジン-1-イル基である。

置換基群  $\gamma-5e$  の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」としては、上記「置換基を有していてもよいアシル基」の定義において例示した基と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアシル基」としては、好適には、置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基、置換基を有していてもよい置換基を有していてもよいカルバモイル基、及び炭化水素-オキシカルボニル基であり、さらに好適には、置換基群  $\gamma-6e$  として定義される、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキル-カルボニル基、置換基を有していてもよい  $C_6 \sim C_{10}$  のアリール-カルボニル基、及び置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルコキシカルボニル基であり、さらに特に好適には、*N*-メチルカルバモイル基、*N*-エチルカルバモイル基、*N*-イソプロピルカルバモイル基、*N*-(2-フェネチル)カルバモイル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、及びエトキシカルボニル基である。

Eの定義における「置換基を有していてもよいチアゾリル基」としては、好適には、5-ブromo-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

基、5-ブromo-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-エチルチアゾール-2-イル基、5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-ベンジル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル基、4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル基、4-フェニルチアゾール-2-イル基、4,5-ジメチルチアゾール-2-イル基、2-チアゾリル基、5-メチルチアゾール-2-イル基、4-エチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、5-カルボキシメチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-メチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-イソプロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(2-フェネチル)カルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(n-ブチル)-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-メチル-5-[(3-トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル基、及び5-(4-フルオロフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ル基であり、さらに好適には、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基である。

上記一般式(I-1)において、 $Z^1$ は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基である。

$E^1$ の定義における「 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基2個で置換されたフェニル基(該フェニル基は $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基2個の他に、さらに置換基を有していてもよい)」の「 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基」としては、上記「 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基」の定義において例示した基と同様の基が挙げられる。該「(該フェニル基は $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基2個の他に、さらに置換基を有していてもよい)」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基2個で置換されたフェニル基(該フェニル基は $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基2個の他に、さらに置換基を有していてもよい)」としては、好適には、1個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基2個で置換されたフェニル基(該フェニル基は、1個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基2個の他にさらに置換基を有していてもよい)であり、さらに好適には、3個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基2個で置換されたフェニル基(該フェニル基は、1個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基2個の他にさらに置換基を有していてもよい)であり、特にさらに好適には、3個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基2個で置換されたフェニル基である。これら2個の置換基は、フェニル基上の2位及び5位、又は3位及び5位で置換されていることが好ましい。

$R^{1*2}$ 、 $R^{1*3}$ 及び $R^{1*5}$ の定義における「3個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」としては、最も好適には、トリフルオロメチル基である。

$E^1$ は、好適には、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、又は2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基であり、最も好適には、2, 5-ビ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ス（トリフルオロメチル）フェニル基である。

A<sup>1</sup>は、水素原子及びアセチル基であり、好適には、水素原子である。

R<sup>12</sup>の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、好適には、置換基を有していてもよい炭化水素－オキシ基であり、さらに好適には、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシ基であり、特にさらに好適には、メトキシ基である。

R<sup>12</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基を有していてもよいアミノ基」と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、好適には、ジ（炭化水素）－アミノ基及び炭化水素－カルボニル－アミノ基であり、さらに好適には、ジ（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）－アミノ基及びC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>のアリール－カルボニル－アミノ基であり、特にさらに好適には、ジメチルアミノ基及びベンゾイルアミノ基である。

R<sup>12</sup>の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、好適には、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>のアルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>のアルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>のアリール基、及び置換基を有していてもよいC<sub>7</sub>～C<sub>16</sub>のアラルキル基であり、さらに好適には、メチル基、tert-ブチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-（メトキシイミノ）エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2, 2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、フェニル基、及び2-フェネチル基である。

R<sup>12</sup>の定義における「置換基を有していてもよいヘテロ環基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヘテロ環基」としては、好適には、置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり、さらに好適には、置換基を有していてもよい5ないし6員のヘテロアリール基であり、特にさらに好適には、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-メチルチアゾール-4-イル基、及び2-ピリジル基である。

R<sup>12</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」としては、上記「置換基を有していてもよいアシル基」の定義において例示した基と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアシル基」としては、好適には、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素-オキシ-カルボニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環-カルボニル基、及び置換基を有していてもよいヘテロ環-スルホニル基であり、さらに好適には、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル-カルボニル基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシ-カルボニル基、置換基を有していてもよい5員のヘテロアリール-スルホニル基、及び置換基を有していてもよい6員の非芳香族ヘテロ環-スルホニル基であり、さらに特に好適には、[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

カルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジメチルスルファモイル基、アセチル基、イソブチリル基、メトキシカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカルボニル基、及び（ピロール-1-イル）スルホニル基である。

$R^{1,2}$ の定義における「置換基を有していてもよいウレイド基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいウレイド基」としては、好適には、3-フェニルウレイド基である。

$R^{1,2}$ の定義における「置換基を有していてもよいチオウレイド基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいチオウレイド基」としては、好適には、（3-フェニル）チオウレイド基である。

$R^{1,2}$ の定義における「置換基を有していてもよいジアゼニル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいジアゼニル基」としては、好適には、（4-ニトロフェニル）ジアゼニル基及び{[(4-ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基である。

$R^{1,2}$ としては、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよいチオウレイド基、及び置換基を有していてもよいジアゼニル基が挙げられ、好適には、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、及び置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

上記一般式（I-1）で定義される化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物（ただし、下記6化合物は除

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

く) はいずれも新規化合物であり、本物質発明に基づく化合物の用途に関しては特に限定されない。

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ブromo-2-ヒドロキシベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド

・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド

・ 2-ヒドロキシ-N- [2, 3, 5-トリス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

上記一般式(I-2)において、Z<sup>2</sup>は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、及び5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基である。

E<sup>2</sup>の定義における「3位又は5位が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基であるフェニル基 (該フェニル基は、3位又は5位のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基の他に、さらに置換基を有していてもよい (ただし、該置換基がC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基である場合は除く))」の「C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基」としては、上記「C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基」の定義において例示した基と同様の基が挙げられ、好適には、1個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基であり、さらに好適には、3個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基であり、最も好適には、トリフルオロメチル基である。該「(該フェニル基は、3位又は5位のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基の他に、さらに置換基を有していてもよい (ただし、該置換基がC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

基である場合は除く))」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられ、好適には、置換基群  $\gamma$  - 7 e として定義される、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員の非芳香族ヘテロ環基、置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルコキシ基、及び置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキルスルファニル基であり、さらに好適には、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メトキシ基、メチル基、1-ピロリジニル基、モルホリノ基、メチルスルファニル基である。

$E^2$  の定義における「3 位又は 5 位が、 $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基であるフェニル基 (該フェニル基は、3 位又は 5 位の  $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基の他に、さらに置換基を有していてもよい (ただし、該置換基が  $C_1 \sim C_6$  のハロゲン化アルキル基である場合は除く))」として、好適には、3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-ブromo-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-ニトロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-ニトロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-シアノ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-メチル-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (メチルスルファニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (1-ピロリジノ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、及び 2-モルホリノ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基である。



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

A<sup>2</sup>は、水素原子及びアセチル基であり、好適には、水素原子である。

R<sup>2\*</sup>としては、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基及びC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基が挙げられ、好適には、ハロゲン原子、メチル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基、及びペンタフルオロエチル基である。

上記一般式 (I-2) で定義される化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物 (ただし、下記15化合物は除く) はいずれも新規化合物であり、本物質発明に基づく化合物の用途に関しては特に限定されない。

- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ 2-ヒドロキシ-5-ヨード-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ 5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-クロロ-N-[5-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(6,6,6-トリフルオロヘキシルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-トリフルオロメチル-4-[[4-(トリフルオロメチル)スルファニル]フェノキシ]フェニル)ベンズアミド
- ・ N-[4-(ベンゾチアゾール-2-イル)スルファニル-3-(トリフルオ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ロメチル) フェニル] - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアミド

・ 5 - クロロ - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェノキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

・ 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 2 - ( 4 - メチルフェノキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

・ 5 - クロロ - N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル) スルファニル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

・ 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 2 - ( 1 - ナフチルオキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

・ 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [ 2 - ( 2 - ナフチルオキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

上記一般式(I-3)において、Z<sup>3</sup>は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、及び5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基である。

R<sup>3.2</sup>、R<sup>3.3</sup>の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、好適には、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基であり、最も好適には、tert-ブチル基である。

R<sup>3.2</sup>、R<sup>3.3</sup>の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、好適には、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシ基であり、最も好適には、メトキシ基である。

R<sup>3.5</sup>の定義における「置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>の炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>の炭化水

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

素基」としては、好適には、 $C_2 \sim C_6$ のアルキル基であり、最も好適には、*tert*-ブチル基である。

$E^3$ は、好適には、2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、及び5-(1, 1-ジメチル) エチル-2-メトキシフェニル基である。

$A^3$ は、水素原子及びアセチル基であり、好適には、水素原子である。

$R^{3*}$ としては、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基及び $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基が挙げられ、好適には、ハロゲン原子、メチル基、*tert*-ブチル基、トリフルオロメチル基、及びペンタフルオロエチル基である。

上記一般式 (I-3) で定義される化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物はいずれも新規化合物であり、本物質発明に基づく化合物の用途に関しては特に限定されない。

上記一般式 (I-4) において、 $Z^4$ は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、及び5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基である。

$R^{4*4}$ の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、好適には、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基、及び置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基であり、さらに好適には、メチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、フェニル基、及びペンタフルオロフェニル基である。

$R^{4*5}$ の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアシル基」としては、好適には、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル-カルボニル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール-カルボニル基、置換基を有していてもよい $C_1$

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

～C<sub>6</sub>のアルコキシカルボニル基、であり、さらに好適には、アセチル基、ピバロイル基、及びベンゾイル基である。

R<sup>4,5</sup>の定義における「置換基を有していてもよいヘテロ環基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヘテロ基」としては、好適には、置換基を有していてもよい6員の非芳香族ヘテロ環基であり、さらに好適には、ピペリジノ基、モルホリノ基、4-メチルピペラジーン-1-イル基、4-フェニルピペラジーン-1-イル基及びである。

E<sup>4</sup>は、好適には、5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-シアノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-(エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペリジーン-1-イル)チアゾール-2-イル基、及び4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペリジーン-1-イル)チアゾール-2-イルであり、最も好適には、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基である。

A<sup>4</sup>は、水素原子及びアセチル基であり、好適には、水素原子である。

R<sup>4\*</sup>としては、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>のアリー

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ル基、及び5員のヘテロアリール基が挙げられ、好適には、ハロゲン原子、フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、1-ピロリル基、及び2-チエニル基である。

上記一般式 (I-4) で定義される化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物はいずれも新規化合物であり、本物質発明に基づく化合物の用途に関しては特に限定されない。

上記一般式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、及び (I-4) で表される化合物は塩を形成することができる。薬理学的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができ、塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。

上記一般式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、及び (I-4) で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに一般式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、及び (I-4) で表される化合物は1以上の不斉炭素を有する場合があります。光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。また、一般式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、及び

WO 02/49632

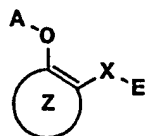
PCT/JP01/11084

(I-4) で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置はZ配置又はE配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

本発明の医薬の有効成分として好適な化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。ただし、表中、Meはメチル基、Etはエチル基を表す。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084



化合物番号		X	E
1			
2			
3			
4			
5			
6			

WO 02/49632

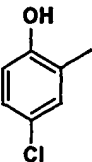
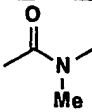
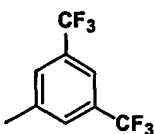
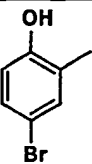
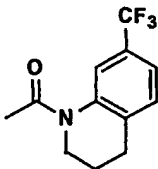
PCT/JP01/11084

7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			



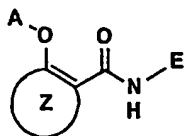
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1 6			
1 7			

WO 02/49632

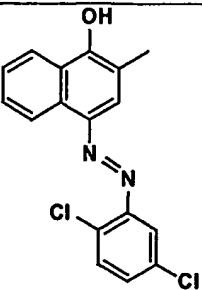
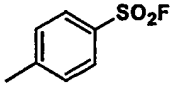
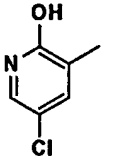
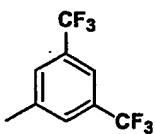
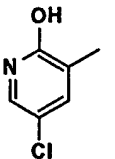
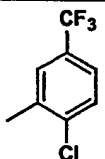
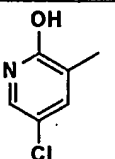
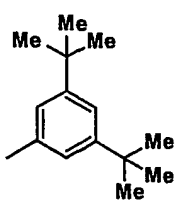
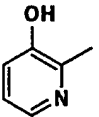
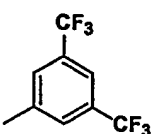
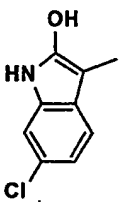
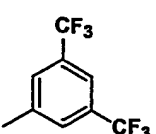
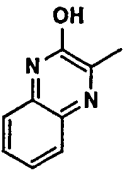
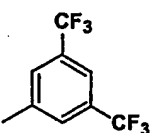
PCT/JP01/11084



化合物番号		E
1 8		
1 9		
2 0		
2 1		
2 2		

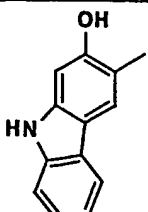
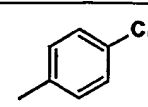
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

2 3		
2 4		
2 5		
2 6		
2 7		
2 8		
2 9		

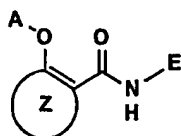
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

<p>3 0</p>	 <p>Chemical structure of 5-methyl-1H-inden-3-ol, showing an indene ring system with a hydroxyl group at position 3 and a methyl group at position 5.</p>	 <p>Chemical structure of a 4-chlorophenyl group, showing a benzene ring with a chlorine atom at the para position.</p>
------------	--	--

WO 02/49632

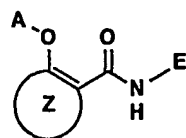
PCT/JP01/11084



化合物番号		E
3 1		
3 2		
3 3		
3 4		

WO 02/49632

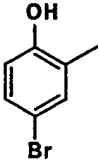
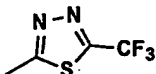
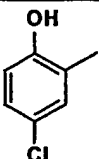
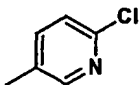
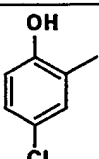
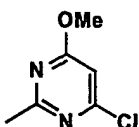
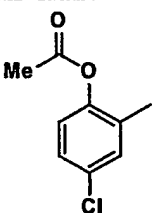
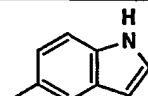
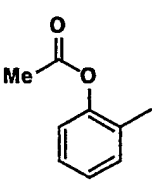
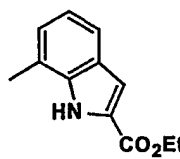
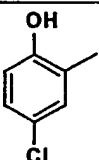
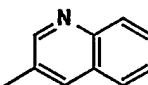
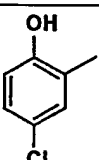
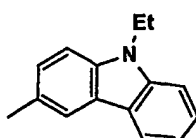
PCT/JP01/11084



化合物番号		E
3 5		
3 6		
3 7		
3 8		
3 9		
4 0		

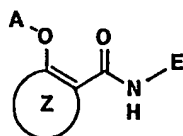
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

4 1		
4 2		
4 3		
4 4		
4 5		
4 6		
4 7		

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

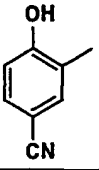
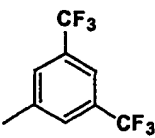
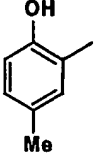
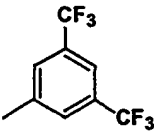
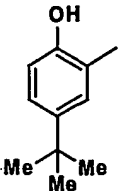
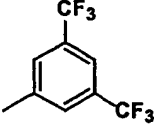
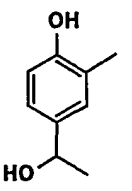
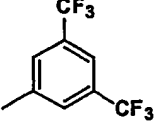
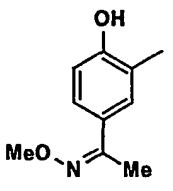
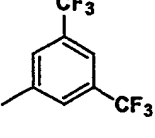
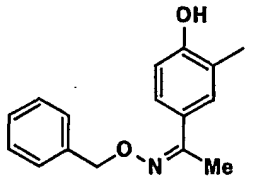
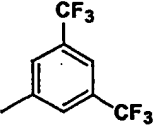
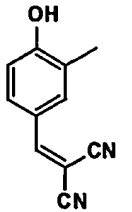
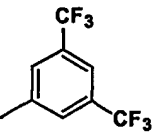


化合物番号		E
4 8		
4 9		
5 0		
5 1		
5 2		
5 3		



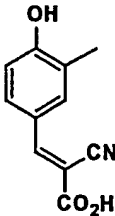
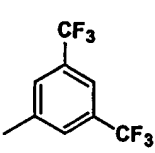
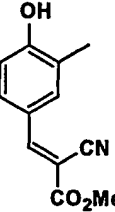
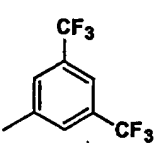
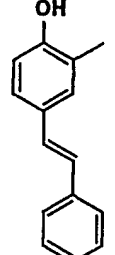
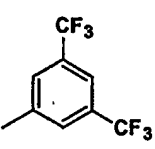
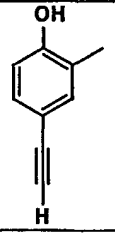
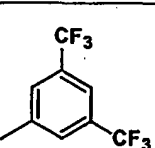
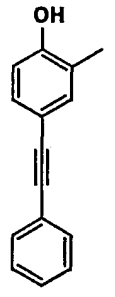
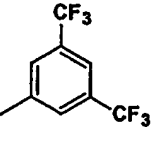
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

5 4		
5 5		
5 6		
5 7		
5 8		
5 9		
6 0		

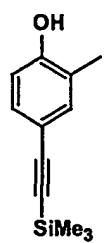
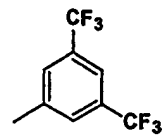
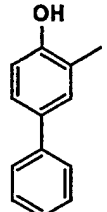
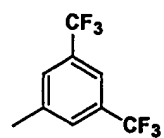
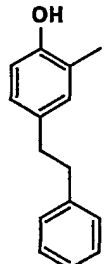
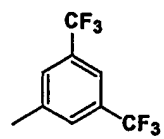
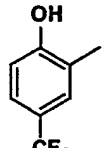
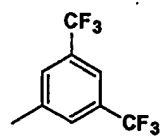
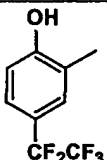
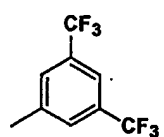
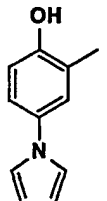
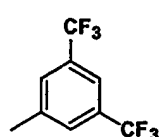
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

6 1	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C=C(C#N)C(=O)O)O</chem>	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)O)C(=O)O</chem>
6 2	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C=C(C#N)C(=O)OC)O</chem>	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)OC)C(=O)OC</chem>
6 3	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C=C(C=C2C=CC=CC=C2)C(=O)O)O</chem>	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)O)C(=O)O</chem>
6 4	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C#CC(=O)O)O</chem>	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)O)C(=O)O</chem>
6 5	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C#CC2=CC=CC=C2)O</chem>	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)O)C(=O)O</chem>

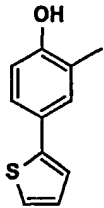
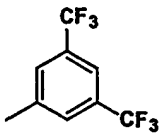
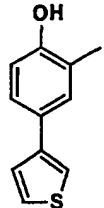
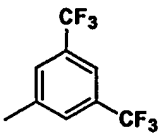
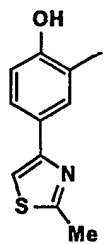
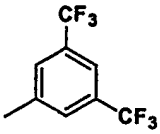
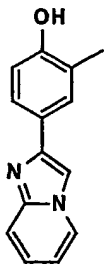
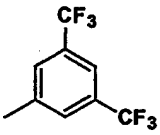
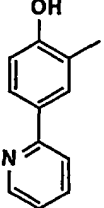
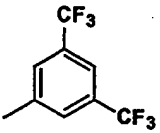
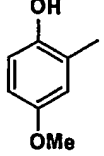
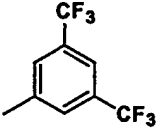
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

6 6		
6 7		
6 8		
6 9		
7 0		
7 1		

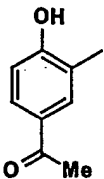
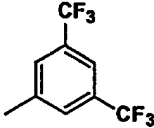
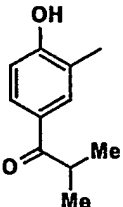
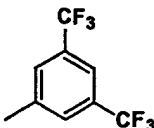
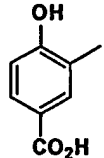
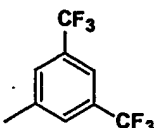
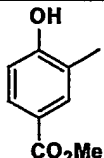
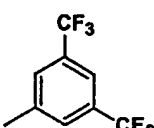
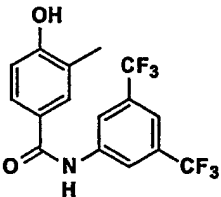
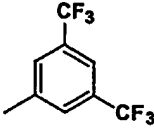
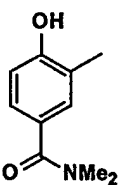
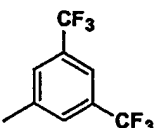
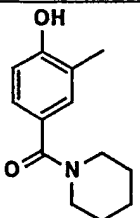
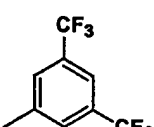
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

7 2		
7 3		
7 4		
7 5		
7 6		
7 7		

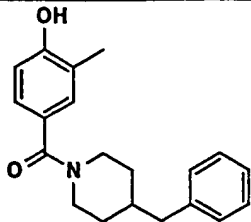
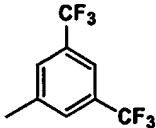
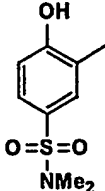
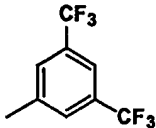
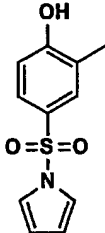
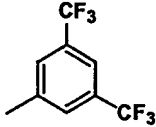
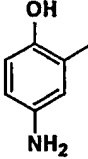
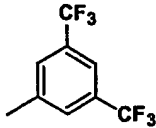
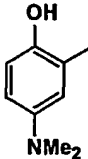
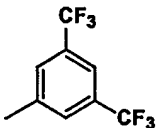
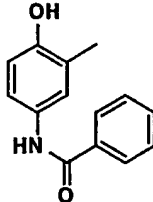
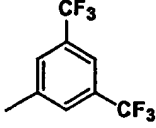
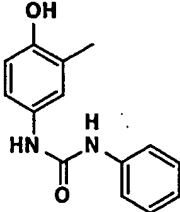
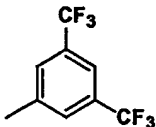
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

7 8		
7 9		
8 0		
8 1		
8 2		
8 3		
8 4		

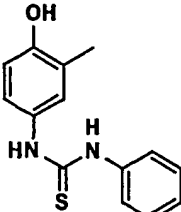
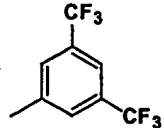
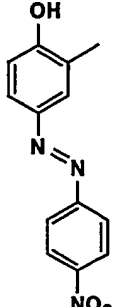
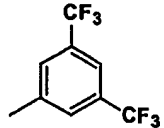
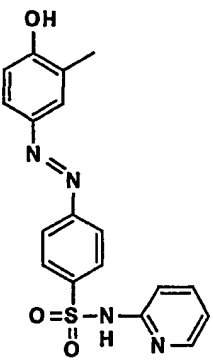
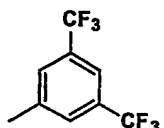
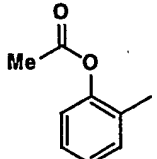
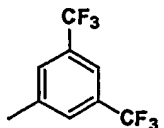
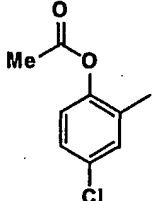
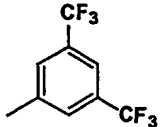
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

8 5		
8 6		
8 7		
8 8		
8 9		
9 0		
9 1		

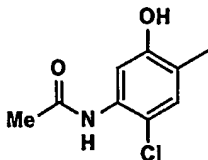
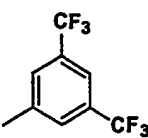
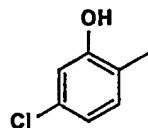
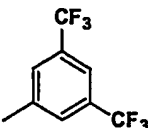
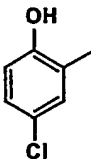
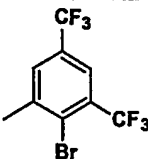
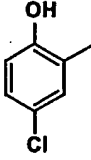
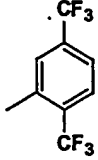
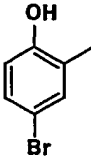
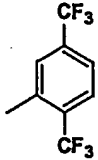
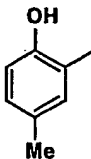
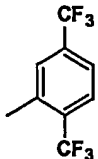
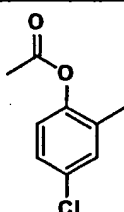
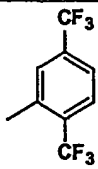
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

9 2		
9 3		
9 4		
9 5		
9 6		

WO 02/49632

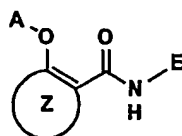
PCT/JP01/11084

9 7		
9 8		
9 9		
1 0 0		
1 0 1		
1 0 2		
1 0 3		



WO 02/49632

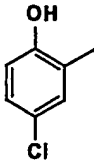
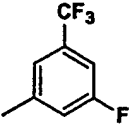
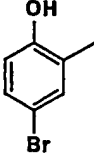
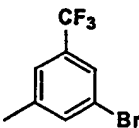
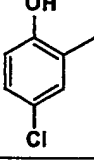
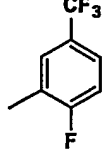
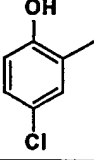
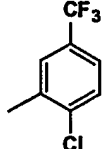
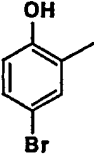
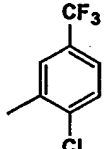
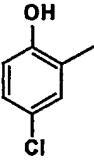
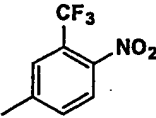
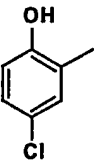
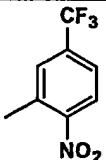
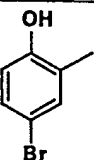
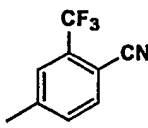
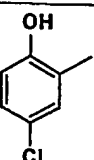
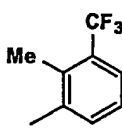
PCT/JP01/11084



化合物番号		E
104		
105		
106		
107		
108		
109		

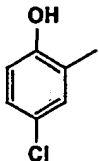
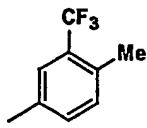
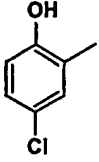
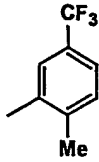
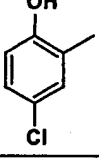
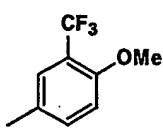
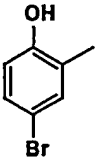
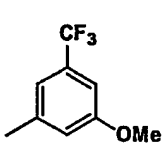
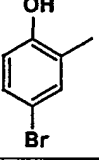
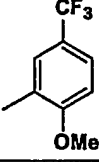
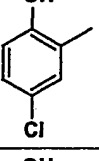
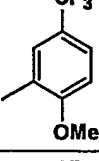
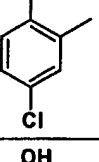
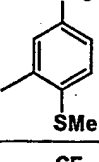
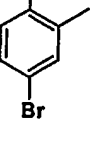
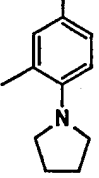
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1 1 0		
1 1 1		
1 1 2		
1 1 3		
1 1 4		
1 1 5		
1 1 6		
1 1 7		
1 1 8		

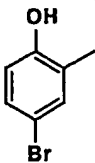
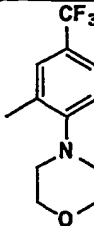
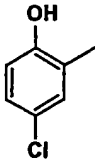
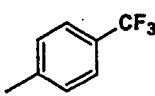
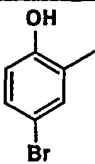
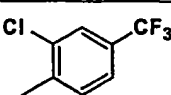
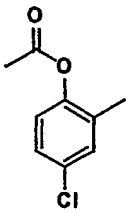
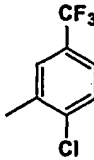
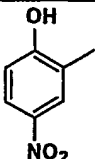
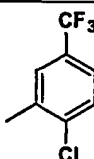
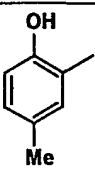
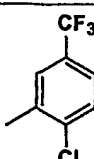
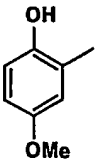
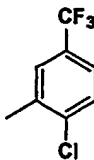
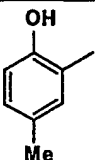
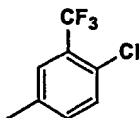
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1 1 9		
1 2 0		
1 2 1		
1 2 2		
1 2 3		
1 2 4		
1 2 5		
1 2 6		

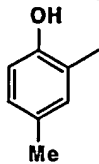
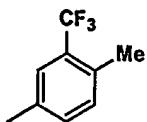
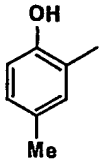
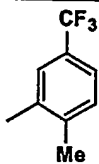
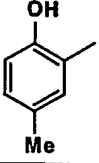
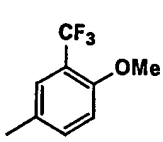
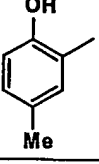
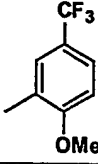
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1 2 7		
1 2 8		
1 2 9		
1 3 0		
1 3 1		
1 3 2		
1 3 3		
1 3 4		

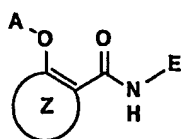
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1 3 5		
1 3 6		
1 3 7		
1 3 8		

WO 02/49632

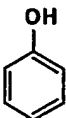
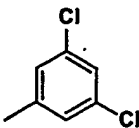
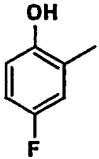
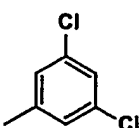
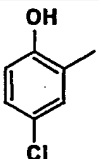
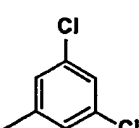
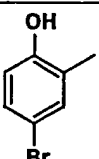
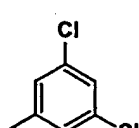
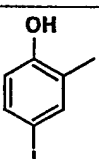
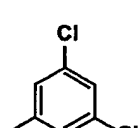
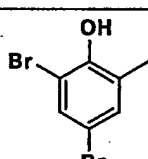
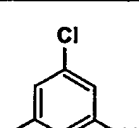
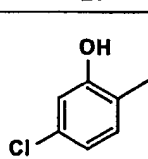
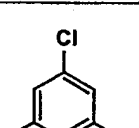
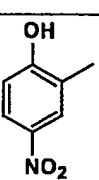
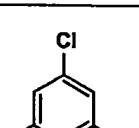
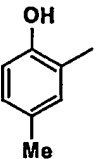
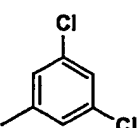
PCT/JP01/11084



化合物番号		E
1 3 9		
1 4 0		
1 4 1		
1 4 2		
1 4 3		
1 4 4		

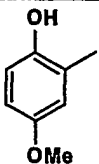
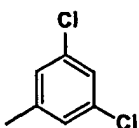
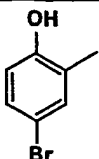
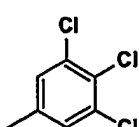
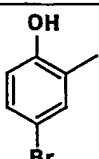
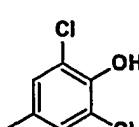
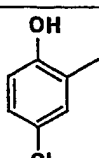
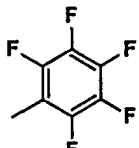
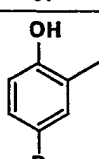
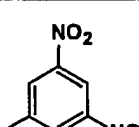
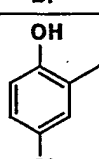
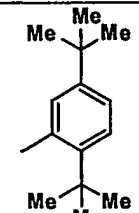
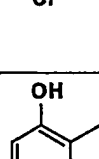
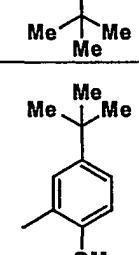
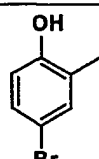
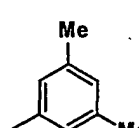
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1 4 5		
1 4 6		
1 4 7		
1 4 8		
1 4 9		
1 5 0		
1 5 1		
1 5 2		
1 5 3		

WO 02/49632

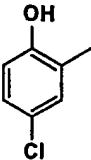
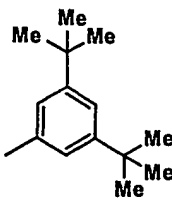
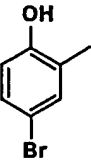
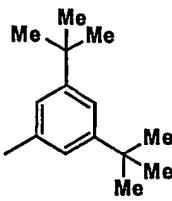
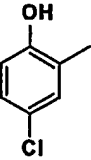
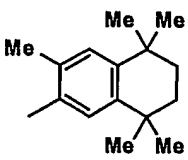
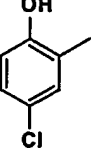
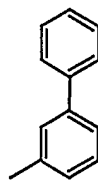
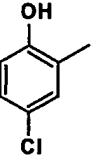
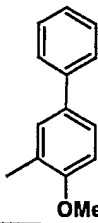
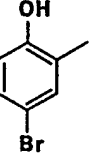
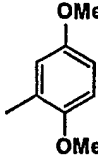
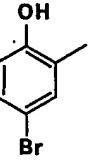
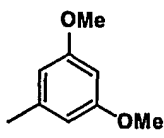
PCT/JP01/11084

1 5 4		
1 5 5		
1 5 6		
1 5 7		
1 5 8		
1 5 9		
1 6 0		
1 6 1		



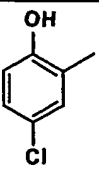
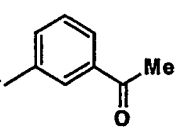
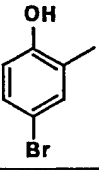
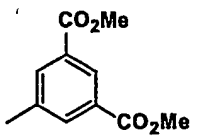
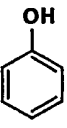
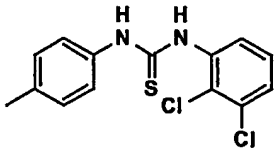
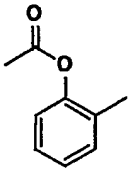
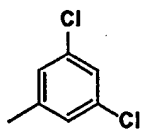
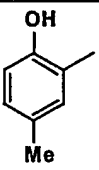
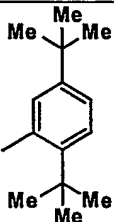
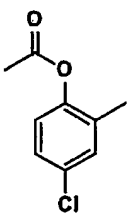
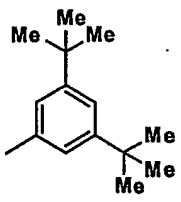
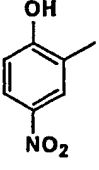
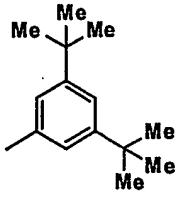
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1 6 2		
1 6 3		
1 6 4		
1 6 5		
1 6 6		
1 6 7		
1 6 8		

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

169		
170		
171		
172		
173		
174		
175		

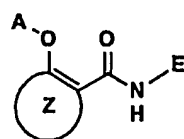
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

176	<chem>Cc1cccc(O)c1</chem>	<chem>Cc1cc(C(C)(C)C)c(C(C)(C)C)cc1C2=CC=C(C(C)(C)C)C(C)(C)C2</chem>
177	<chem>COc1cccc(O)c1</chem>	<chem>Cc1cc(C(C)(C)C)c(C(C)(C)C)cc1C2=CC=C(C(C)(C)C)C(C)(C)C2</chem>
178	<chem>CC(=O)Oc1cc(Cl)ccc1C</chem>	<chem>COc1cc(C)ccc1C2=CC=C(C(C)(C)C)C(C)(C)C2</chem>
179	<chem>Cc1cccc(O)c1</chem>	<chem>COc1cc(C)ccc1C2=CC=C(C(C)(C)C)C(C)(C)C2</chem>

WO 02/49632

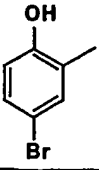
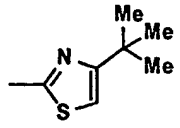
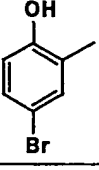
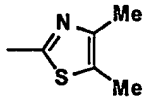
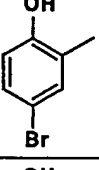
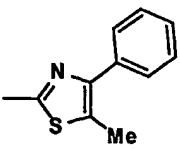
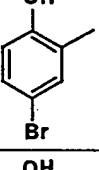
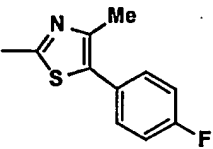
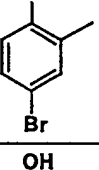
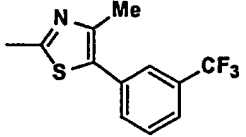
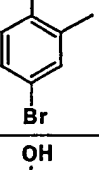
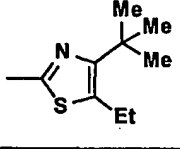
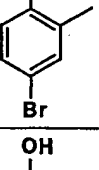
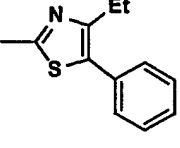
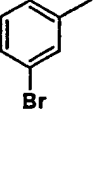
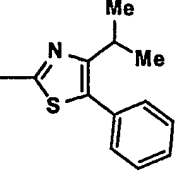
PCT/JP01/11084



化合物番号		E
180		
181		
182		
183		
184		
185		

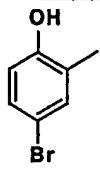
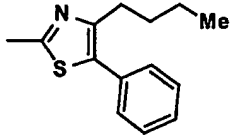
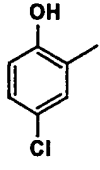
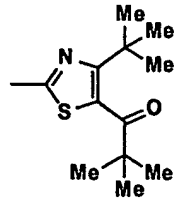
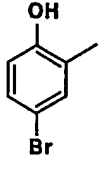
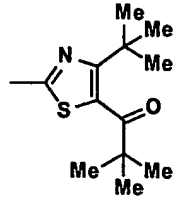
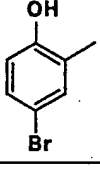
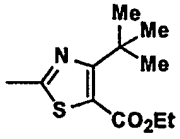
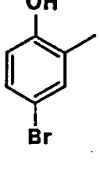
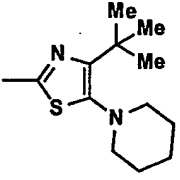
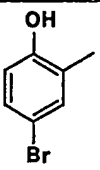
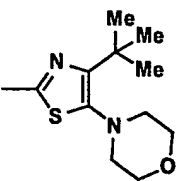
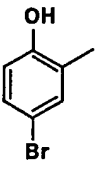
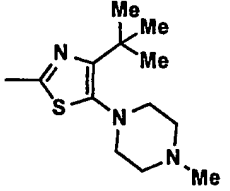
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

186		
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		

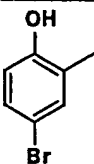
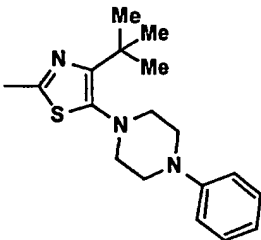
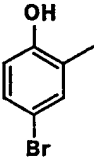
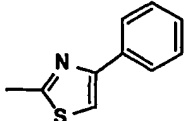
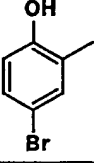
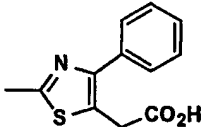
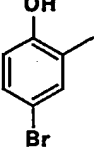
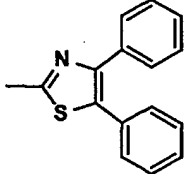
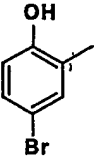
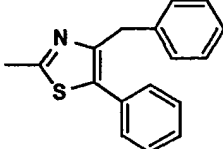
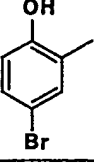
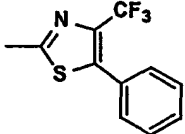
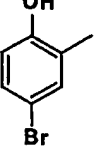
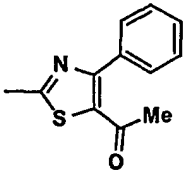
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

194		
195		
196		
197		
198		
199		
200		

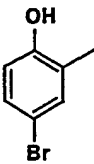
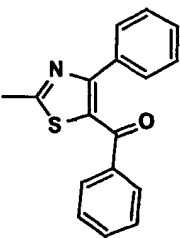
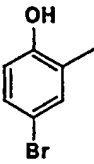
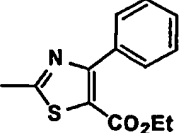
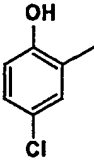
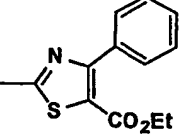
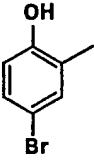
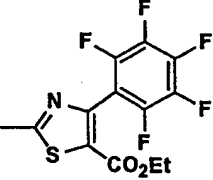
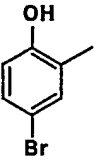
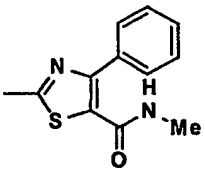
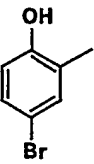
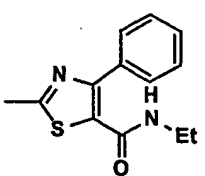
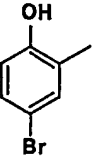
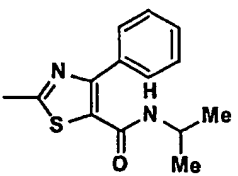
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

201		
202		
203		
204		
205		
206		
207		

WO 02/49632

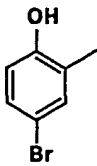
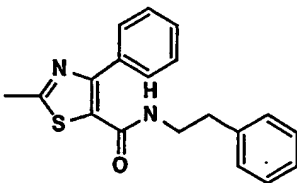
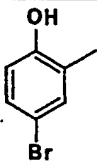
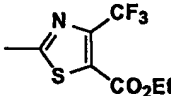
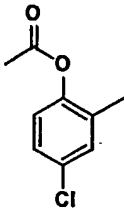
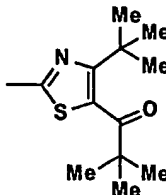
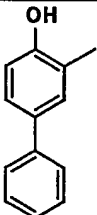
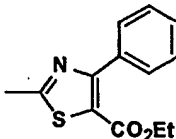
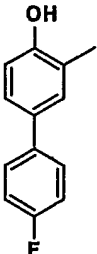
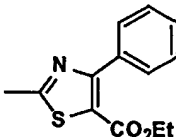
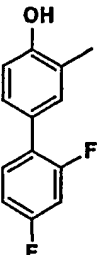
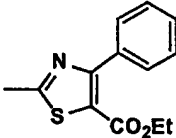
PCT/JP01/11084

208		
209		
210		
211		
212		
213		
214		



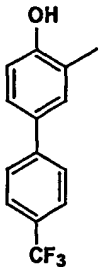
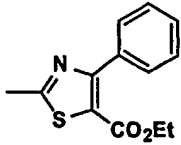
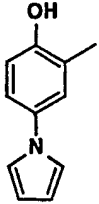
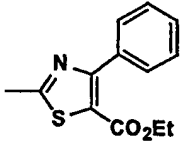
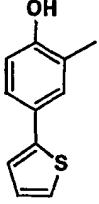
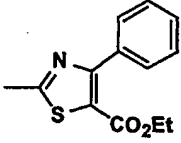
WO 02/49632

PCT/JP01/11084

2 1 5		
2 1 6		
2 1 7		
2 1 8		
2 1 9		
2 2 0		

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

2 2 1		
2 2 2		
2 2 3		

WO 02/49632

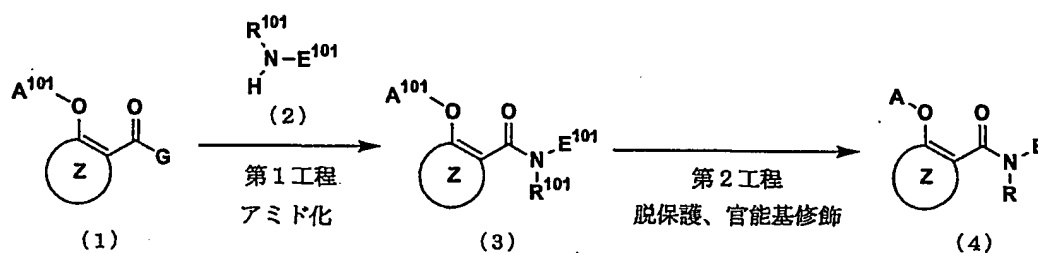
PCT/JP01/11084

一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

#### <方法 1>

一般式 (I) において、X が  $-\text{CONH}-$  (窒素上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式 1 に示す方法によって製造することができる。

#### 反応工程式 1



(式中、 $\text{A}^{101}$  は水素原子又はヒドロキシ基の保護基 (好ましくは、メチル基等のアルキル基; ベンジル基等のアラルキル基; アセチル基; メトキシメチル基等のアルコキシアルキル基; トリメチルシリル基等の置換シリル基) を表し、 $\text{R}^{101}$  は水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  のアルキル基等を表し、 $\text{E}^{101}$  は、一般式 (I) の定義における E 又は E の前駆体を表し、G はヒドロキシ基、ハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子)、炭化水素-オキシ基 (好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール-オキシ基)、アシル-オキシ基、イミド-オキシ基等を表す) (第 1 工程)

カルボン酸誘導体 (1) とアミン (2) とを脱水縮合させることにより、アミド (3) 製造することができる。この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中  $0^\circ\text{C} \sim 180^\circ\text{C}$  の反応温度で行われる。

この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中  $0^\circ\text{C} \sim 180^\circ\text{C}$  の反応温度で行われる。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

リル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどを挙げることができ、 $A^{10}$ <sup>1</sup>が水素原子の場合には三塩化リンが、 $A^{101}$ がアセチル基等の場合にはオキシ塩化リンが好ましい。脱水縮合剤としては、例えば、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジドなどを挙げることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N' -ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、N, N' -ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを挙げることができ、酸ハロゲン化剤の存在下に反応を行う場合には、特に、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼンが好ましい。

又、例えば、J. Med. Chem., 1998, 41, 2939. に記載の方法及びこれらに準じた方法により、予めカルボン酸から酸塩化物を製造、単離し、次いで $E^{101}$ を有するアミンと反応させることにより目的とするアミドを製造することもできる。

#### (第2工程)

アミド(3)が保護基を有する場合及び/又は官能基修飾に有利な置換基(例えば、アミノ基及びその保護体若しくは前駆体;カルボキシ基及びその保護体若しくは前駆体;ヒドロキシ基及びその保護体若しくは前駆体など)を有する場合、この工程で脱保護反応及び/又は官能基修飾反応を行うことにより最終目的物である化合物(4)を製造することができる。該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、脱保護反応及び官能基修飾反応としては、例えば、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Syntheses)」(P. G. M. ブッツ (P. G. M. Wuts)、T. グリーン (T. Green) 編、第3版、19

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

99年、ウィリー、ジョン アンド サンズ (Wiley, John & Sons) 刊)、「ハンドブック オブ リエージェンツ フォー オーガニック シンセシス (Handbook of Reagents for Organic Synthesis)」(L. A. パケット (L. A. Paquette) 編、全4巻、1999年、ウィリー、ジョン アンド サンズ (Wiley, John & Sons) 刊) 等に記載の方法を；官能基修飾反応としては、例えば、「パラジウム リエージェンツ イン オーガニック シンセシス (Palladium Reagents in Organic Syntheses)」(R. F. ヘック (R. F. Heck) 著、1985年、アカデミック プレス (Academic Press) 刊)、「パラジウム リエージェンツ アンド カタリスト：イノベーション イン オーガニック シンセシス (Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis)」(辻二郎 (J. Tsuji) 著、1999年、ウィリー、ジョン アンド サンズ (Wiley, John & Sons) 刊)等に記載の方法を用いることができる。

上記方法は、Xが他の連結基（例えば、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ ；該連結基上の水素原子は置換されていてもよい）である場合においても、原料を適切に組み合わせることによって適用可能である。

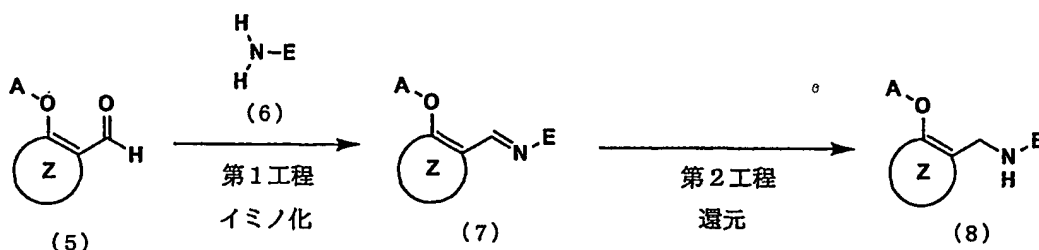
#### <方法2>

一般式 (I) において、Xが $-\text{CH}_2\text{NH}-$ で表される化合物は、例えば、反応工程式2に示す方法によって製造することができる。

#### 反応工程式2

WO 02/49632

PCT/JP01/11084



(式中、A及びEは、一般式(I)における定義と同意義である)

まず、アルデヒド(5)とアミン(6)とを脱水縮合させることにより、式(7) ( $R^1 \sim R^4$ 及びBは一般式(I)における定義と同義である)のイミン誘導体を製造することができる。この反応は、脱水剤の存在下又は非存在下において、溶媒中で0℃～100℃の反応温度で行われる。脱水剤としては無水硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。

上記方法は、Xが他の連結基(例えば、 $-\text{CONHN}=\text{CH}-$ ; 該連結基上の水素原子は置換されていてもよい)である場合においても、原料を適切に組み合わせることによって適用可能である。

次いで、イミン誘導体(7)を還元することにより目的化合物である(8)を製造することができる。この反応は、還元剤の存在下に溶媒中で0℃～100℃の反応温度で行われる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。またこの反応は、接触水素添加法によっても行われる。触媒としてはパラジウム炭素、白金炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラックなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。反応は0℃～200℃の反応温度、水素圧は常圧又は加圧下で行われる。

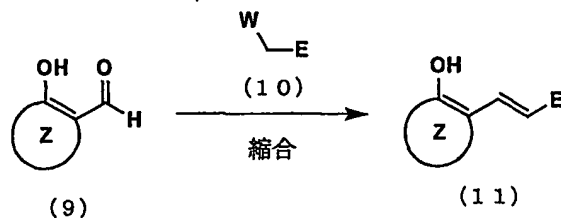
<方法3>

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

一般式 (I) において、X が  $-\text{CH}=\text{CH}-$  (該連結基上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式 3 に示す方法によって製造することができる。

### 反応工程式 3

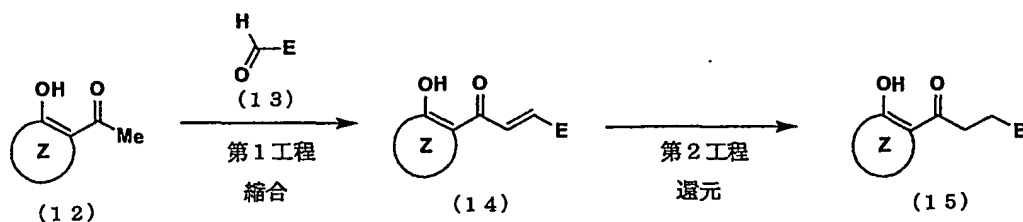


(式中、A 及び E は、一般式 (I) における定義と同意義を表し、W は、O、O'、 $\alpha$ -ジ-炭化水素-ホスホノ基又はトリアリールホスホニウム基を表す)

アルデヒド (9) とリン化合物 (10) とを脱水縮合させることにより、目的化合物である (11) を製造することができる。この反応は、塩基存在下、溶媒中で  $0^\circ\text{C}$  ~ 溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N'-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

### <方法 4>

一般式 (I) において、X が  $-\text{COCH}=\text{CH}-$  及び  $-\text{COCH}_2\text{CH}_2-$  (該連結基上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式 4 に示す方法によって製造することができる。



まず、ケトン (12) とアルデヒド (13) とを脱水縮合させることにより、

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

目的化合物であるエノン（１４）を製造することができる。この反応は、塩基の存在下において、溶媒中で０℃～溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N，N'－ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

次いで、エノン（１４）を還元することにより目的化合物である（１５）を製造することができる。この反応は、還元剤の存在下に溶媒中で０℃～１００℃の反応温度で行われる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどを挙げる事ができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。またこの反応は、接触水素添加法によっても行われる。触媒としてはパラジウム炭素、白金炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラックなどを挙げる事ができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。反応は０℃～２００℃の反応温度、水素圧は常圧又は加圧下で行われる。

本明細書の実施例には、一般式（Ｉ）に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることによって、一般式（Ｉ）に包含される化合物をいずれも製造可能である。

一般式（Ｉ）で示される化合物はNF- $\kappa$ B活性化阻害作用及び炎症性サイトカイン産生遊離抑制作用を有しており、NF- $\kappa$ B活性化阻害剤及び炎症性サイトカイン産生遊離抑制剤などの医薬の有効成分として有用である。上記の医薬は、腫瘍壊死因子（TNF）、インターロイキン－１、インターロイキン－２、インターロイキン－６、インターロイキン－８、顆粒球コロニー刺激因子、インターフ



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

エロンβ、細胞接着因子であるICAM-1やVCAM-1及びELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、β2-マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc、HIVの遺伝子由来の転写産物、HTLV-1の遺伝子由来の転写産物、シミアンウイルス40の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウイルスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウイルスの遺伝子由来の転写産物からなる群より選ばれる1又は2以上の物質の遺伝子の発現抑制剤として好適に用いることができる。また、上記の医薬は、NF-κB活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

より具体的には、本発明の医薬は、次に示すようなNF-κBの活性化及び／又は炎症性サイトカインが関与していると考えられる疾患、例えば慢性関節リウマチ、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、多発性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎症候群、抗リン脂質抗体症候群、ステイル病、ベーチェット病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、活動性慢性肝炎、糸球体腎炎などの自己免疫疾患、慢性腎炎、慢性膵炎、痛風、アテローム硬化症、多発性硬化症、動脈硬化、血管内膜肥厚、乾癬、乾癬性関節炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、花粉症等のアレルギー疾患、喘息、気管支炎、間質性肺炎、肉芽腫を伴う肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺血栓塞栓症、炎症性大腸炎、インスリン抵抗性、肥満症、糖尿病とそれに伴う合併症（腎症、網膜症、神経症、高インスリン血症、動脈硬化、高血圧、末梢血管閉塞等）、高脂血症、網膜症等の異常血管増殖を伴った疾患、肺炎、アルツハイマー症、脳脊髄炎、急性肝炎、慢性肝炎、薬物中毒性肝障害、アルコール性肝炎、ウイルス性肝炎、黄疸、肝硬変、肝不全、心房粘液腫、キャッスルマン症候群、メサングウム増殖性腎炎、腎臓癌、肺癌、肝癌、乳癌、子宮癌、膵癌、その他の固形癌、肉腫、骨肉腫、癌の転移浸潤、炎症性病巣の癌化、癌性悪液質、癌の転移、急性骨髄芽球性白血病等の白血病、多発性骨髄腫、レンネルトリンプ腫、悪性リンパ腫、癌の抗癌剤耐性

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

化、ウイルス性肝炎および肝硬変等の病巣の癌化、大腸ポリープからの癌化、脳腫瘍、神経腫瘍、エンドトキシンショック、敗血症、サイトメガロウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス性網膜炎、アデノウイルス性感冒、アデノウイルス性プール熱、アデノウイルス性眼炎、結膜炎、エイズ、ぶどう膜炎、その他バクテリア・ウイルス・真菌等感染によって惹起される疾患または合併症、全身炎症症候群等の外科手術後の合併症、経皮的経管的冠状動脈形成術後の再狭窄、虚血再灌流障害等の血管閉塞開通後の再灌流障害、心臓または肝臓または腎臓等の臓器移植後拒絶反応及び再灌流障害、掻痒、食欲不振、倦怠感、慢性疲労症候群などの疾患の予防及び／又は治療に有用である。また、炎症性サイトカインならびにNF- $\kappa$ Bが破骨細胞の分化と活性化に関与していることから、本発明の医薬は、骨粗鬆症、骨癌性疼痛等の代謝性骨疾患などの予防及び／又は治療にも有用である。移植前臓器保存時の臓器の劣化を防ぐ用途にも利用可能である。

本発明の医薬の有効成分としては、一般式（I）で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と1又は2以上の薬学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1重量%から90重量%程度である。

本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。

医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化直物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ウィテップゾールを挙げることができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、プロピレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり本発明化合物の重量として通常0.01～5,000mgである。この投与量を患者の年齢、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔をおいて一日に2～3回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり本発明化合物重量として0.001～100mg程度である。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## 実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。又、本実施例中には、市販の試薬を購入しそのまま試験に供した化合物が含まれる。そのような化合物については、試薬の販売元及びカタログに記載されているコード番号を示す。

例1：N-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号1)の製造

アルゴン雰囲気下、5-ブロモサリチル酸(217mg, 1mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(243mg, 1mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(12mg, 0.1mmol)、テトラヒドロフラン(10ml)の混合物に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(以下、WSC・HClと略す; 192mg, 1mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製して標題化合物の白色固体(244.8mg, 55.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.69 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.06 (3H, s), 9.41 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 12.13 (1H, s).

例2：5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル)ベンズアミド(化合物番号2)

(1) 2-アセトキシ-N-(2-フェネチル)ベンズアミド

o-アセチルサリチル酸クロリド(0.20g, 1.00mmol)をベンゼ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ン (8 mL) に溶かし、フェネチルアミン (0.12 g, 1.00 mmol)、ピリジン (0.3 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1→1：1) で精製して標題化合物の白色結晶 (155.5 mg, 54.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.09 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.71 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6.32 (1H, br s), 7.07 (1H, dd,  $J=8.4, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.23–7.35 (6H, m), 7.44 (1H, ddd,  $J=8.0, 7.6, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$ ).

(2) 2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド

2-アセトキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド (155.5 mg) にメタノール (5 mL)、2規定水酸化ナトリウム (0.1 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (ジクロロメタン/ヘキサン) して標題化合物の白色固体 (106.9 mg, 80.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.86 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.52 (1H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.84–6.88 (2H, m), 7.18–7.31 (5H, m), 7.37 (1H, ddd,  $J=8.4, 7.2, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.4, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.84 (1H, s), 12.51 (1H, s).

(3) 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド

2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド (79.6 mg, 0.

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

33 mmol) に四塩化炭素 (5 mL)、鉄粉 (0.03 g)、臭素 (25  $\mu$ l, 0.48 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を亜硫酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製して標題化合物の白色粉末 (62 mg, 58.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.85 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.52 (1H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.18–7.31 (5H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, s), 12.51 (1H, s).

例3：5-プロモ-2-ヒドロキシ-N-[5-(モルホリノカルボニル)インダン-2-イル]ベンズアミド (化合物番号3)

5-プロモサリチル酸 (109 mg, 0.5 mmol)、2-アミノ-5-(モルホリノ)カルボニルインダン (Chem. Pharm. Bull., 2000, 48, 131. 参照; 141 mg, 0.5 mmol)、トリエチルアミン (70  $\mu$ L, 0.5 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、WSC $\cdot$ HCl (96 mg, 0.5 mmol) を添加し、40 $^{\circ}\text{C}$ で1.5時間加熱攪拌した。冷却後、酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=19：1) で精製し、標題化合物の白色結晶 (26 mg, 11.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.66 (1H, dd,  $J=16.2, 7.2\text{ Hz}$ ), 2.82 (1H, dd,  $J=16.2, 7.2\text{ Hz}$ ), 3.16–3.25 (2H, m), 3.43–3.86 (8H, m), 4.79–4.92 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.14–7.15 (3H, m),

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

7. 4 6 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4 Hz), 7. 7 4 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 8 4 (1H, d, J=2. 4 Hz).

例4 : 3-(4-クロロフェニル)-1-(2, 6-ジヒドロキシフェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン (化合物番号4)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : A p i n C h e m i c a l s 社

カタログコード番号 : N 0 1 0 0 D

例5 : 1-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン (化合物番号5)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : S p e c s 社

カタログコード番号 : A I - 2 3 3 / 3 1 5 8 1 0 2 4

例6 : 1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-メトキシフェニル)プロパン-1-オン (化合物番号6)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : M a y b r i d g e 社

カタログコード番号 : R J C 0 0 1 0 6

例7 : 3-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピン-7-イル)-1-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)プロパン-1-オン (化合物番号7)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : M a y b r i d g e 社

カタログコード番号 : B T B 1 3 2 3 0



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例8：3-（3，4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1，4]ジオキセピン-7-イル）-1-[2-ヒドロキシ-4-（メトキシメチル）フェニル]プロペン-1-オン（化合物番号8）

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Maybridge社

カタログコード番号：BTB 114482

例9：4-クロロ-2-[(4-クロロフェニル)エテン-2-イル]フェノール  
（化合物番号9）

5-クロロサリチルアルデヒド（313mg，2mmol）、4-クロロベンジルトリフェニルフォスホニウムクロリド（847mg，2mmol）をN，N-ジメチルホルムアミド（20mL）に溶解し、炭酸カリウム（1.382g，10mmol）を水（10mL）に溶かして加え、5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）で精製して標題化合物の灰白色固体（44.6mg，8.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.04 (1H, s), 6.74 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.4$ , 2.4 Hz), 7.26 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

例10：5-ブロモ-N-（3，5-ジクロロ）フェニル-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド（化合物番号10）

(1) 5-ブロモ-N-（3，5-ジクロロ）フェニル-2-メトキシベンゼン

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## スルホンアミド

5-ブロモ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (857 mg, 3 mmol) をジクロルメタン (6 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に3, 5-ジクロロアニリン (510 mg, 3.15 mmol)、ピリジン (261 mg, 3.3 mmol) のジクロルメタン (2 mL) を滴下、次いで室温で6時間攪拌した。反応混合物をジクロルメタンで希釈し2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル晶析して5-ブロモ-2-メトキシ-N-(3, 5-ジクロロ)ベンゼンスルホンアミドの白色結晶 (900 mg, 73.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.03 (3H, s), 6.92 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.07-7.08 (1H, m), 7.24 (1H, br s), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

## (2) 5-ブロモ-N-(3, 5-ジクロロ)フェニル-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

5-ブロモ-N-(3, 5-ジクロロ)フェニル-2-メトキシベンゼンスルホンアミドの白色結晶 (206 mg, 0.5 mmol)、沃化リチウム (134 mg, 1 mmol)、2, 4, 6-コリジン (5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下に30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、2規定塩酸にあけて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで晶析して標題化合物の白色結晶 (90 mg, 45.3%) を得た。

mp 158-159°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 6.92 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1.1 (2H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.21–7.22 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 10.70 (1H, br), 11.37 (1H, br).

例11: 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-N-(2-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド (化合物番号11)

2-アミノフェノール (120 mg, 1.1 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (300 mg, 1.1 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液、ピリジン (0.5 mL) を滴下し、次いで室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール (5 mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム (0.1 mL, 0.2 mmol) を滴下し、次いで室温で30分攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、標題化合物の淡桃色結晶 (288 mg, 73.6%) を得た。

mp 183°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 6.83 (1H, td,  $J=8.0, 1.2$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=8.0, 1.2$  Hz), 7.08 (1H, td,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.35 (2H, s), 9.61 (1H, s), 10.15 (1H, s).

例12: N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジクロロベンズアミド (化合物番号12)

2-アミノ-4-クロロフェノール (316 mg, 2.2 mmol)、トリエチ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ルアミン (243 mg, 2.4 mmol) をジクロルメタン (8 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に 3, 5-ジクロロベンゾイルクロリド (419 mg, 2 mmol) のジクロルメタン (2 mL) 溶液を滴下し、次いで室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、淡褐色固体を得た。これを n-ヘキサン-酢酸エチルで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶 (205 mg, 32.4%) を得た。

mp 251–252°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.93 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.67 (2H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.86–7.87 (1H, m), 7.97 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 9.85 (1H, s), 10.03 (1H, s).

例 13: N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジクロロベンゼンスルホンアミド (化合物番号 13)

2-アミノ-4-クロロフェノール (287 mg, 2 mmol)、3, 5-ジクロロベンゼンスルホンクロリド (540 mg, 2.2 mmol) をジクロルメタン (4 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下にピリジン (1 mL) を滴下し、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1) で精製し、赤褐色固体を得た。これを n-ヘキサン-酢酸エチル晶析して標題化合物の微褐色結晶 (445 mg, 63.1%) を得た。

mp 190–191°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.68 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ),

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

7.08 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.95–7.96 (1H, m), 10.00 (1H, s), 10.06 (1H, s).

例14: N-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]-3,5-ジクロロアニリン (化合物番号14)

(1) 4-ブロモ-2-[(3,5-ジフェニルイミノ)メチル]フェノール

5-ブロモサリチルアルデヒド (1.01 g, 5 mmol), 3,5-ジクロロアニリン (810 mg, 5 mmol)、エタノール (25 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下に1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取して3,5-ジクロロ-N-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンジリデン)アニリンの橙色結晶 (1.52 g, 88.2%) を得た。

mp 161–163°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 6.94 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.30–7.31 (1H, m), 7.47–7.53 (2H, m), 8.51 (1H, s).

(2) N-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]-3,5-ジクロロアニリン

3,5-ジクロロ-N-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンジリデン)アニリン (1.04 g, 3 mmol) をテトラヒドロフラン (12 mL) 及びエタノール (6 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に水素化ホウ素ナトリウム (113 mg, 3 mmol) を添加し、次いで室温で12時間攪拌した。反応混合物にアセトン (10 mL) を添加し、減圧下に濃縮して得られた残渣に水を加えてジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、淡黄色粘稠性物質を得た。これをn-ヘキサンで結晶化して標題化合物の白

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

色結晶 (971 mg, 93.3%) を得た。

mp 125–126°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ):  $\delta$  4.31 (2H, s), 6.64 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 6.74–6.77 (1H, m), 6.84–6.85 (1H, m), 7.30–7.34 (2H, m).

例15: 5-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸 (2, 4-ジヒドロキシベンジリデン) ヒドラジド (化合物番号15)

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Sigma-Aldrich 社

カタログコード番号: S3203-5

例16: N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド (化合物番号16)

5-クロロサリチル酸 (173 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) -N-メチルアニリン (243 mg, 1 mmol)、三塩化リン (44  $\mu\text{l}$ , 0.5 mmol)、モノクロロベンゼン (5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下に3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、n-ヘキサン (50 mL) を添加し、析出した粗結晶を濾取して酢酸エチル (50 mL) に溶解した。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製し、標題化合物の白色結晶 (75 mg, 18.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.59 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, s), 7.80 (1H, s), 10.00 (1H, br s).

例17: 1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ) ベンゾイル-7-(トリフルオロ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

メチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (化合物番号 17)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び7-(トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 42.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.08 (2H, m), 2.92 (2H, t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 3.95 (2H, t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 6.91-6.94 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.32-7.35 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$ ), 10.06 (1H, s).

例 18: N-(3, 5-ジクロロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド (化合物番号 18)

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 51.2%

mp 246-248°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.26 (1H, d,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ ), 7.31-7.37 (2H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.85-7.90 (4H, m), 10.23 (1H, s), 10.74 (1H, s).

例 19: N-(3, 5-ジクロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2-ナフトアミド (化合物番号 19)

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

mp 254-255°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.34-7.39 (3H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 7.89 (2H, d,  $J =$

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1. 8 Hz), 7.92 (1H, m), 8.39 (1H, s), 10.75 (1H, s), 11.01 (1H, s).

例20: N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-ナフトアミド (化合物番号20)

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Sigma-Aldrich社

カタログコード番号: S01361-8

例21: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ヒドロキシ-2-ナフトアミド (化合物番号21)

原料として、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.51 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, td,  $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, td,  $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.51 (2H, s), 10.92 (1H, s), 13.36 (1H, s).

例22: {[(1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)カルボニル]アミノ}ベンゼンスルホニルフルオリド (化合物番号22)

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Sigma-Aldrich社

カタログコード番号: S58026-0



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例 23 : 4- ([4- (2, 5-ジクロロフェニル) アゾー 1-ヒドロキシナフトレン-2-イル] カルボニル) アミノ) ベンゼンスルホニル フルオリド (化合物番号 23)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : Sigma-Aldrich 社

カタログコード番号 : S63263-5

例 24 : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシピリジン-3-カルボキサミド (化合物番号 24)

5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸 (174 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリン (275 mg, 1.2 mmol)、ピリジン (316 mg, 4 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) 及びジクロルメタン (10 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (0.112 mL, 1.2 mmol) を添加し、次いで室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) 及び 0.2 規定塩酸 (100 mL) にあけ、30 分間攪拌したあとにセライトろ過紙、濾液の水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 1) で精製し、淡黄色固体を得た。これをエタノールで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶 (183 mg, 47.6%) を得た。

融点 : > 270°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.83 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J = 3.3 \text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ ), 8.40 (2H, s), 12.43 (1H, s).

例 25 : N- [2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシニコチンアミド (化合物番号 25)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：42.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.52 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.96 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 12.76 (1H, s), 13.23 (1H, s).

例26: N-{3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル}-5-クロロ-2-ヒドロキシニコチンアミド (化合物番号26)

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.29 (18H, s), 7.18 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, d,  $J=3.3\text{ Hz}$ ), 11.92 (1H, s), 13.10 (1H, s).

例27: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシピリジン-2-カルボキサミド (化合物番号27)

原料として、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様にして、標題化合物を得た。

収率：45.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8.4, 4.2\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s),

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

8. 16 (1H, dd,  $J=4.2, 1.2$  Hz), 8. 25 (2H, s), 10. 24 (1H, s), 11. 42 (1H, s).

例28: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-6-クロロ-2-ヒドロキシインドール-3-カルボキサミド (化合物番号28)

アルゴン雰囲気下、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)イソシアネート (255 mg, 1.0 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、6-クロロオキシインドール (184 mg, 1.1 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液、トリエチルアミン (0.3 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物の桃色固体 (172.2 mg, 40.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.97 (2H, s), 7.29 (1H, dd,  $J=8.1, 2.1$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.88 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

例29: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボキサミド (化合物番号29)

原料として、3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 2.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.40-7.45 (2H, m), 7.69 (1H, td,  $J=8.4, 1.5$  Hz), 7.90-7.93 (2H, m), 8.41 (2H, s), 11.64 (1H, s), 13.02 (1H, s).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例 30 : N-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-3-カルボキサミド (化合物番号 30)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : Sigma-Aldrich 社

カタログコード番号 : S83846-2

例 31 : 2-ヒドロキシ-N-(1-ナフチル)ベンズアミド (化合物番号 31)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : Maybridge 社

カタログコード番号 : RDR 01818

例 32 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(1-ナフチル)ベンズアミド (化合物番号 32)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 1-ナフチルアミンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 65.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.51-7.61 (4H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.99-8.05 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.88 (1H, s), 12.31 (1H, s).

例 33 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-メトキシナフタレン-2-イル)ベンズアミド (化合物番号 33)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-メトキシ-1-ナフチルアミンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 84.3%

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.99 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.39–7.45 (1H, m), 7.48–7.54 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.54 (1H, s), 11.88 (1H, s).

例34: 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(4-メトキシナフタレン-2-イル)ベンズアミド (化合物番号34)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び4-メトキシ-1-ナフチルアミンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸: Eur. J. Med. Chem., 1996, 31, 861. 参照)。

収率: 39.9% 赤色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.23 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.23 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dt,  $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dt,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 10.58 (1H, s).

例35: 2-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号35)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸 エチルエステルを用いて例

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：49.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.74 (4H, br), 2.63 (2H, br), 2.75 (2H, br), 4.30 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 12.23 (1H, s), 13.07 (1H, s).

例36：5-プロモ-2-ヒドロキシ-N-(5-フェニルピラゾール-3-イル)ベンズアミド (化合物番号36)

原料として、5-プロモサリチル酸、及び3-アミノ-5-フェニルピラゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：9.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, s), 7.35 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.74-7.76 (2H, m), 8.19 (1H, s), 10.86 (1H, s), 12.09 (1H, s), 13.00 (1H, brs).

例37：5-プロモ-N-(4,5-ジエチルオキサゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号37)

(1) 2-アミノ-4,5-ジエチルオキサゾール

プロピオン (1.03 g, 8.87 mmol) をエタノール (15 mL) に溶かし、シアナミド (0.75 g, 17.7 mmol) ナトリウムエトキシド (1.21 g, 17.7 mmol) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

フィー (ジクロロメタン:メタノール=9:1) で精製して標題化合物の黄色アモルファス (369.2mg, 29.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.04 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.06 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.20 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.43 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.15 (2H, s).

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4,5-ジエチルオキサゾール-2-イル) ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4,5-ジエチルオキサゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸: Eur. J. Med. Chem., 1996, 31, 861. 参照)。

収率: 22.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.23 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.48 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, s), 11.40 (1H, br).

(3) 5-ブロモ-N-(4,5-ジエチルオキサゾール-2-イル) -2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4,5-ジエチルオキサゾール-2-イル) ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 70.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.26 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.52 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

6.0 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 11.35 (1H, br), 12.83 (1H, br).

例38: 5-ブロモ-N-(4, 5-ジフェニルオキサゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号38)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジフェニルオキサゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-アミノ-4, 5-ジフェニルオキサゾール: Zh. Org. Khim., 1980, 16, 2185. 参照)。

収率: 32.6%

融点: 188-189°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 6.98 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.40-7.49 (6H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.59-7.63 (3H, m), 8.01 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.80 (2H, brs).

例39: 5-ブロモ-N-[4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号39)

(1) 2-アミノ-4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール

フロイン (0.50 g, 2.60 mmol) をエタノール (15 ml) に溶かし、シアナミド (218.8 mg, 5.20 mmol)、ナトリウムエトキシド (530.8 mg, 7.80 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 → 1:2) で精製して標題化合物の黒褐色結晶 (175.0 mg, 31.1%) を得た。



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.59 (1H, dd,  $J=3.3, 2.1$  Hz), 6.62 (1H, dd,  $J=3.3, 2.1$  Hz), 6.73 (1H, dd,  $J=3.3, 0.6$  Hz), 6.80 (1H, dd,  $J=3.3, 0.9$  Hz), 7.05 (2H, s), 7.75–7.76 (2H, m).

(2) 5-ブromo-N-[4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.9%

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.65 (1H, dd,  $J=3.6, 1.8$  Hz), 6.68 (1H, dd,  $J=3.6, 1.8$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=8, 7$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=3.6, 0.9$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J=1.8, 0.9$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J=1.8, 0.9$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 14.88 (2H, br).

例40: 2-ヒドロキシ-N-5-[(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物番号40)

(1) 2-アセトキシ-N-5-[(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ベンズアミド

原料として、 $\alpha$ -アセチルサリチル酸クロリド、及び2-アミノ-5-[(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール]を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 51.1%

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.23 (3H, s), 7.32 (1H, d,  $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, td,  $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, td,  $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$ ), 13.75 (1H, brs).

(2) 2-ヒドロキシ-N-5-[(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-N-5-[(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 92.9%

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, td,  $J=8.0, 0.8\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, ddd,  $J=8.4, 7.6, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 12.16 (1H, br).

例41: 5-プロモ-2-ヒドロキシ-N-[5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物番号41)

原料として、5-プロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 80.2%

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

例42: 5-クロロ-N-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## ベンズアミド (化合物番号 4 2)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノ-2-クロロピリジンを  
用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.62 (1H, s), 11.57 (1H, s).

## 例 4 3 : 5-クロロ-N-(6-クロロ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 4 3)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-クロロ-4-メトキシピリミジンを  
用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 2.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.86 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.01 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.08 (1H, s), 11.65 (1H, s).

## 例 4 4 : 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(インドール-2-イル) ベンズアミド (化合物番号 4 4)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロサリチル酸、及び2-アミノインドール  
を用いて例 2 4 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 13.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.20 (3H, s), 6.41 (1H, t,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.27-7.36 (4H, m), 7.63 (1H, dd,  $J$

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

= 8.7, 2.7 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.93 (1H, s), 10.21 (1H, s), 11.04 (1H, s).

例45: 7-[(2-アセトキシベンゾイル)アミノ]インドール-3-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号45)

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Peakdale社

カタログコード番号: PFC-0448

例46: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(キノリン-3-イル)ベンズアミド (化合物番号46)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノキノリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 3.0 Hz), 7.61 (1H, dt, J=7.8, 1.2 Hz), 7.70 (1H, dt, J=7.8, 1.5 Hz), 7.98 (2H, d, J=3.0 Hz), 8.01 (1H, s), 8.82 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.80 (1H, s), 11.74 (1H, s).

例47: N-(9-エチルカルバゾール-3-イル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号47)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-9-エチルカルバゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 64.6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.33 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.46 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

2.1 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.45–7.52 (2H, m), 7.64–7.65 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=8.4, 1.9$  Hz), 8.11–8.15 (2H, m), 8.49 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 10.55 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例48：2-アセトキシ- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号95)

原料として、*o*-アセチルサリチル酸クロリド、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例2 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J=8.0, 1.2$  Hz), 7.39 (1H, td,  $J=7.6, 1.2$  Hz), 7.57 (1H, ddd,  $J=8.0, 7.6, 1.6$  Hz), 7.65 (1H, s), 7.83 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 8.11 (2H, s), 8.31 (1H, s).

例49：N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号48)

原料として、2-アセトキシ- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドを用いて例2 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.96–7.02 (2H, m), 7.45 (1H, ddd,  $J=8.0, 7.2, 1.6$  Hz), 7.81 (1H, s), 7.87 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.26 (1H, s).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例50: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号49)

原料として、5-フルオロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, ddd,  $J=9.0, 4.5, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.30-7.37 (1H, m), 7.66 (1H, ddd,  $J=9.0, 3.3, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.21 (1H, brs).

例51: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号50)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 85.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.45 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.39 (1H, s).

例52: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ブromo-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号51)

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 88.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.98

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

(1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.43 (2H, s), 10.82 (1H, s),  
11.37 (1H, s).

例53 : N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号52)

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 62.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6.86 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.84 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例54 : N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (化合物番号53)

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 57.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.18 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.31 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$  Hz), 8.45 (2H, s), 8.70 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 11.12 (1H, s).

例55 : N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-シアノ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号54)

原料として、5-シアノサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 16.6%

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.15 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.43 (2H, s), 10.93 (1H, s), 12.00 (1H, br s).

例56: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号55)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 54.9%

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.92 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.14 (1H, s).

例57: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(1, 1-ジメチル)エチル-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号56)

原料として、5-[(1, 1-ジメチル)エチル]サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 53.8%

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.30 (9H, s), 6.96 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.12 (1H, s).

例58: 5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## ー 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 78)

## (1) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (13.59 g, 70 mmol)、ベンジルブロミド (17.96 g, 105 mmol)、炭酸カリウム (19.35 g, 140 mmol)、メチルエチルケトン (350 mL) の混合物を 8 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣に 2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (14.20 g, 71.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.58 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.26–7.43 (3H, m), 7.47–7.50 (2H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

## (2) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸

5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル (5.69 g, 20 mmol) をメタノール (20 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL) の混合溶媒に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム (11 mL) を滴下し、8 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に 2 規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、標題化合物の白色固体 (4.92 g, 91.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.55 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.30–7.43 (4H, m), 7.49–7.52 (2H, m), 8.09 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

## (3) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

メチル) フェニル] ベンズアミド

原料として、5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物の微黄緑色固体(5. 47 g, 63. 1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2. 57 (3H, s), 7. 11 (1H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 7. 86 (1H, s), 8. 05 (1H, dd,  $J=8. 4, 2. 1\text{ Hz}$ ), 8. 44 (1H, d,  $J=2. 1\text{ Hz}$ ), 8. 47 (2H, s), 10. 96 (1H, s), 11. 97 (1H, br s).

(4) 5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド(602 mg, 1. 25 mmol)、5%パラジウム炭素(60 mg) にエタノール(6 mL)、テトラヒドロフラン(72 mL)を加え、室温で30分間水素添加した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体(230 mg, 47. 0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2. 59 (3H, s), 5. 35 (2H, s), 7. 32-7. 36 (3H, m), 7. 43 (1H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 7. 52-7. 55 (2H, m), 7. 82 (1H, s), 8. 16 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 4\text{ Hz}$ ), 8. 25 (1H, d,  $J=2. 4\text{ Hz}$ ), 8. 31 (2H, s), 10. 89 (1H, s).

例59: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシエチル) ベンズアミド(化合物番号57)

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(50. 5 mg, 0. 13 mmol) をエタノール(2

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

mL) に懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム (23.6 mg, 0.62 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/*n*-ヘキサンで懸濁洗浄して標題化合物の白色粉末 (39.7 mg, 78.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.34 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.71 (1H, q,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.18 (1H, br s), 6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.32 (1H, s).

例60: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(1-メトキシイミノ)エチル]ベンズアミド (化合物番号58)

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (100.0 mg, 0.26 mmol) をエタノール (3 mL) に溶かし、ピリジン (45  $\mu$ l, 0.56 mmol)、*O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (25.8 mg, 0.31 mmol) を加え、1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物の白色結晶 (102.1 mg, 95.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.19 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.48 (1H, s).

例61: 5-[(1-ベンジルオキシイミノ)エチル]-N-[3, 5-ビス(ト

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

リフルオロメチル) フェニル] - 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 59)

原料として、5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-ヒドロキシベンズアミド、及びO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて例60と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.24 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.29-7.47 (5H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.47 (1H, s).

例62: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] - 5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル) - 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 60)

(1) 5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル) - 2-ヒドロキシ安息香酸

マロノニトリル (132 mg, 2 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、5-ホルミルサリチル酸 (332 mg, 2 mmol) を加え、氷浴で冷却した後、ベンジルアミン (0.1 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。析出した黄色結晶をろ取し、再結晶 (エタノール) して標題化合物の淡黄色固体 (139.9 mg, 32.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, s), 8.50 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] - 5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル) - 2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル) - 2-ヒドロキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：9.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.13 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.04 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.43 (2H, s), 1.43 (1H, s).

例63: 3-({N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸 メチルエステル (化合物番号62)

(1) 5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-ホルミルサリチル酸 (332mg, 2mmol)、シアノ酢酸メチルエステル (198mg, 2mmol)、酢酸 (6mL) の混合物にトリエチルアミン (0.2mL) を加え、5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を水にあげ、析出した結晶をろ取り、再結晶 (n-ヘキサン) して標題化合物の淡黄色固体 (327.7mg, 66.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(2) 3-({N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸 メチルエステル

原料として、5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率 66.3%

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

例64: 3-({N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸 (化合物番号61)

3-({N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸 メチルエステル (50 mg, 0.11 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム (0.11 mL, 0.22 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を再結晶 (酢酸エチル) して標題化合物の淡黄色固体 (13.5 mg, 30.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.45 (2H, s), 9.87 (1H, s), 1.41 (1H, s).

例65: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエテン-1-イル)ベンズアミド (化合物番号63)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (475 mg, 1 mmol)、スチレン (130 mg, 1.25 mmol)、酢酸パラジウム (4.5 mg, 0.02 mmol)、トリス(オルト-トリル)ホスフィン (12.2 mg, 0.04 mmol)、ジイソプロピルアミン (388 mg, 3 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) の混合物を8時間加熱還流した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ムクロマトグラフィー（ヘキサン-イソプロピルエーテル：2/1→1/1）で精製して標題化合物の淡黄色固体（173mg, 38.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.20–7.29 (3H, m), 7.38 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.33 (1H, br s).

例66：N-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンズアミド（化合物番号66）

N-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド（950mg, 2mmol）、トリメチルシリルアセチレン（246mg, 2.5mmol）をトリエチルアミン（2mL）及びN,N-ジメチルホルムアミド（4mL）に溶解し、アルゴン雰囲気下にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（23mg, 0.02mmol）、沃化第一銅（4mg, 0.02mmol）を添加し、次いで40℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル（100mL）及び1規定クエン酸（100mL）にあけて攪拌し、次いでセライト濾過した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=19：1）で精製して淡橙色固体を得た。これをn-ヘキサンで結晶化して標題化合物の白色結晶（286mg, 32.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.23 (9H, s), 7.00 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.69 (1H, s).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例 67 : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-エチニル  
-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 64)

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-  
- [(トリメチルシリル) エチニル] ベンズアミド (233 mg, 0.5 mmol)  
をメタノール (1 mL) に溶解し 2 規定水酸化ナトリウム (1 mL) を添加し、  
次いで室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出  
した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾  
燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール-水で晶析して標題化合物  
の灰白色結晶 (67 mg, 35.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.11 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.62 (1H, s).

例 68 : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキ  
シ-5- (フェニルエチニル) ベンズアミド (化合物番号 65)

原料として、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒ  
ドロキシ-5-ヨードベンズアミド、及びフェニルアセチレンを用いて例 66 と  
同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.42-7.46 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, s), 10.94 (1H, s), 11.64 (1H, br s).

例 69 : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキ  
シビフェニル-3-カルボキサミド (化合物番号 67)



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (200 mg, 0.42 mmol)、を1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (16 mg, 0.0014 mmol) を添加し、室温で5分間攪拌した。次いでジヒドロキシフェニルボラン (57 mg, 0.47 mmol) 及び1M炭酸ナトリウム (1.3 mL) を添加し、次いで2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後 希塩酸にあげて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=6:1→3:1) で精製して標題化合物の白色結晶 (109 mg, 61.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.33-7.38 (1H, m), 7.48 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.67-7.70 (2H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 10.92 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例70: N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (2-フェネチル) ベンズアミド (化合物番号68)

原料として、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (フェニルエチニル) ベンズアミドを用いて例58 (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 86.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.88 (4H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.15-7.34 (6H, m), 7.76 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.79 (1H, s), 11.15 (1H, s).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例71: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物番号69)

原料として、2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸: Chem. Pharm. Bull, 1996, 44, 734. 参照)。

収率: 44.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.17 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ) 7.72-7.75 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.17 (2H, s), 8.35 (1H, s) 11.88 (1H, s).

例72: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ペンタフルオロエチル)ベンズアミド(化合物番号70)

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ペンタフルオロエチル)安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-ヒドロキシ-5-(ペンタフルオロエチル)安息香酸: Chem. Pharm. Bull, 1996, 44, 734. 参照)。

収率: 65.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.19 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ) 7.70 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.17 (2H, s), 8.37 (1H, s), 11.92 (1H, s).

例73: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-イル)ベンズアミド(化合物番号71)

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-イル)安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

標題化合物を得た。

収率：57.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.27 (2H, dd,  $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.29 (2H, dd,  $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.24 (1H, s).

例74: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(チオフェン-2-イル)ベンズアミド (化合物番号72)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド、及び2-チオフェンボロン酸を用いて例69と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=5.4, 3.6\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=3.6, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=5.1, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, s), 10.91 (1H, s), 11.38 (1H, s).

例75: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(チオフェン-3-イル)ベンズアミド (化合物番号73)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド、及び3-チオフェンボロン酸例69と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

5.7 (1H, dd,  $J=4.8, 1.5$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J=4.8, 3.0$  Hz), 7.81–7.84 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.49 (2H, s), 10.90 (1H, s), 11.33 (1H, s).

例76: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシー-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド (化合物番号75)

(1) 2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (4.81 g, 10 mmol) を THF (30 ml) に溶解し、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド (3.75 g, 10 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) して標題化合物の白色固体 (2.39 g, 42.7%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.91 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.32–7.35 (3H, m), 7.47 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.52–7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.21 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.31 (2H, s), 10.91 (1H, s).

(2) 2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド

2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (280 mg, 0.5 mmol)、チ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

オアセタミド (41 mg, 0.55 mmol)、炭酸水素ナトリウム (50 mg, 0.60 mmol)、エタノール (15 mL) の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を水にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物の白色固体 (181 mg, 67.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.72 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.33–7.36 (3H, m), 7.40 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.54–7.57 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.31 (2H, s), 10.86 (1H, s).

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド

2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド (160 mg, 0.3 mmol)、10% Pd-C (240 mg) をエタノール (10 mL) に溶かし、水素雰囲気下3.5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して標題化合物の白色固体 (103.4 mg, 79.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.72 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.01 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.50 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.40 (1H, s).

例77: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ベンズアミド (化合物番号75)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(280mg, 0.5mmol)、2-アミノピリジン(51.8mg, 0.55mmol)、炭酸水素ナトリウム(50mg, 0.6mmol)、エタノール(10mL)の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製して標題化合物の白色固体(130.3mg, 46.9%)を得た。次いでこの固体(108mg, 0.19mmol)、10%Pd-C(11mg)、エタノール(8mL)、酢酸エチル(8mL)の混合物を水素雰囲気下、7時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製して標題化合物の白色固体(18.3mg, 20.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.90 (1H, dt,  $J=6.6, 0.9\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, m), 7.57 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.04 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{Hz}$ ), 8.35 (1H, s), 8.48-8.56 (4H, m), 11.00 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例78: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド(化合物番号76)

(1) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(4.75g, 10mmol)、クロロメチルメチルエーテル(1.14mL, 15mmol)、炭酸カリウム(2.76g, 20mmol)、アセトン(50mL)の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を希塩酸にあ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、再結晶（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）して標題化合物の白色固体（3.96 g, 76.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.38 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.12 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.40 (2H, s), 10.87 (1H, s).

(2) *N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド

*N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド (0.20 g, 0.39 mmol) を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶かし、トリ-*n*-ブチル(2-ピリジル)スズ (0.13 ml, 0.41 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム (32.1 mg, 0.05 mmol) を加え、100℃で1.5時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→1：1）で精製して標題化合物の白色粉末 (37.9 mg, 20.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.64 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.23-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.77-7.84 (2H, m), 8.20 (2H, s), 8.31 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.68-8.70 (1H, m), 8.83 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.12 (1H, s).

(3) *N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## - 5 - (ピリジン-2-イル) ベンズアミド

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド (37.9 mg, 0.08 mmol) にメタノール (3 ml)、濃塩酸 (0.5 ml) を加え、2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で精製して標題化合物の白色粉末 (16.2 mg, 47.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, ddd,  $J=7.5, 6.3, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.86-7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 8.59 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.64-8.66 (1H, m), 10.97 (1H, s), 11.53 (1H, s).

## 例79: N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアミド (化合物番号77)

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 56.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.77 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.84 (1H, s), 10.91 (1H, s).

## 例80: N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## シー５－イソブチリルベンズアミド（化合物番号７９）

## (１) ５－アセチル－２－メトキシ安息香酸 メチルエステル

５－アセチルサリチル酸 メチルエステル (5.00 g, 25.7 mmol)、炭酸カリウム (7.10 g, 51.4 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) の混合物を氷浴で冷却した後、沃化メチル (2.5 mL, 40.1 mmol) を加え、室温で３時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を懸濁洗浄（イソプロピルエーテル／n-ヘキサン）して標題化合物の白色結晶 (5.17 g, 96.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.59 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

## (２) ５－イソブチリル－２－メトキシ安息香酸 メチルエステル

５－アセチル－２－メトキシ安息香酸 メチルエステル (0.50 g, 2.40 mmol)、tert-ブトキシカリウム (0.81 g, 7.22 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を氷浴で冷却した後、沃化メチル (0.5 mL, 8.03 mmol) を加え、室温で１時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→2：1）で精製して標題化合物の薄黄色オイル (143.1 mg, 25.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.52 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## (3) 5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸

5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル(143.1mg, 0.60mmol)をメタノール(5mL)に溶かし、2規定水酸化ナトリウム溶液(1mL)を加え、1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して標題化合物の白色結晶(134mg, 収率: 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.59 (1H, m), 4.15 (3H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

## (4) 5-ブチリル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド

原料として、5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.64 (1H, m), 4.20 (3H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 8.19 (2H, s), 8.22 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 9.98 (1H, s).

## (5) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-イソブチリルベンズアミド

5-ブチリル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド(143.4mg, 0.33mmol)、2, 4, 6-コリ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ジン (3 ml)、沃化リチウム (53.1 mg, 0.40 mmol) の混合物を1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2N塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、結晶化 (酢酸エチル/イソプロピルエーテル) して標題化合物の白色結晶 (90.3 mg, 65.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.12 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.66 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.93 (1H, s), 11.95 (1H, br s).

例81: N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシイソフタラミン酸 メチルエステル (化合物番号81)

原料として、4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行って、標題化合物を得た。

収率: 91.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.46-8.47 (3H, m), 10.96 (1H, s), 12.03 (1H, br s).

例82: N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシイソフタラミン酸 (化合物番号80)

N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシイソフタラミン酸 メチルエステル (2.85 g, 7 mmol) をメタノール (14

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

mL)、テトラヒドロフラン (14 mL) の混合溶媒に懸濁し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (14 mL) を滴下、次いで 2 時間加熱還流した。冷却後、2 規定塩酸 (20 mL) を添加し、析出した固体を濾取、水洗、乾燥して標題化合物の白色結晶 (2.68 g, 97.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.10 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.01 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 8.48 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.97 (1H, s), 11.98 (1H, brs).

例 83:  $\text{N}^1, \text{N}^3$ -ビス [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシイソフタルアミド (化合物番号 82)

4-ヒドロキシイソフタル酸 (182 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリン (687 mg, 3 mmol)、三塩化リン (87  $\mu\text{L}$ ; 1 mmol)、トルエン (10 mL) を用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物の白色結晶 (151 mg, 25.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.18 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.11 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 8.54 (2H, s), 8.56 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, s), 10.99 (1H, s), 11.84 (1H, brs).

例 84:  $\text{N}^3$ - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシ- $\text{N}^1, \text{N}^1$ -ジメチルイソフタルアミド (化合物番号 83)

(1) 4-ベンジルオキシ- $\text{N}$ - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] イソフタラミン酸 メチルエステル

水素化ナトリウム (60%; 1.04 g, 26 mmol) を  $n$ -ヘキサンで洗浄して  $\text{N}, \text{N}$ -ジメチルホルムアミド (100 mL) に懸濁し、氷浴で冷却しな

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

からN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタラミン酸メチルエステル(8.15 g, 20 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温で1時間攪拌した後、ベンジルブロミド(4.45 g, 26 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液を加え、60℃で3時間攪拌した。冷却後、反応混合物を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を再結晶(酢酸エチル/n-ヘキサン)して標題化合物の白色固体(5.38 g, 54.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.87 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.33-7.36 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.53-7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.15 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ) 8.28 (2H, s), 10.87 (1H, s).

(2) 4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸メチルエステルを用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.32 (2H, s), 7.32-7.34 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52-7.56 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.28 (2H, s), 10.85 (1H, s), 13.81 (1H, br s).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

(3) 4-ベンジルオキシ-N<sup>3</sup>-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルイソフタルアミド

4-ベンジル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタルアミン酸(242mg, 0.50mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(41mg, 0.50mmol)、トリエチルアミン(51mg, 0.50mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、氷冷下WSC·HCl(95mg, 0.50mmol)を加え、その後室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製して標題化合物の白色固体(165mg, 64.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.99 (6H, s), 5.29 (2H, s), 7.32-7.38 (4H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.73 (1H, d, J=2.1Hz), 7.80 (1H, s), 8.28 (2H, s), 10.83 (1H, s).

(4) N<sup>3</sup>-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルイソフタルアミド

4-ベンジルオキシ-N<sup>3</sup>-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルイソフタルアミド(141mg, 0.28mmol)、5% Pd-C(14mg)のエタノール(5mL)、酢酸エチル(5mL)混合溶液を、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して標題化合物の白色固体(106mg, 91.2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.98 (6H, s), 7.02 (1H, d, J=8.7Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=2.1Hz), 8.46 (2H, s), 11.10 (1H, brs), 11.63 (1H, brs).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例 85 : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミド

(1) 2-ベンジルオキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5- (ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミド

原料として、4-ベンジル-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] イソフタラミン酸、及びピペリジンを用いて例 84 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 56.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.53-1.70 (6H, m), 3.44 (2H, brs), 3.70 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 7.24 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.52-7.58 (5H, m), 7.66 (2H, s), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.27 (1H, s).

・ (2) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミド

原料として、2-ベンジルオキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5- (ピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミドを用いて例 84 (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 96.3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.51 (4H, brs), 1.60-1.65 (2H, m), 3.47 (4H, brs), 7.04 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 10.99 (1H, s), 11.64 (1H, brs).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例 86 : 5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

(1) 2-ベンジル-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、4-ベンジル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸、及び4-ベンジルピペリジンを用いて例84(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 76.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.18-1.38 (2H, m), 1.67 (1H, brs), 1.74 (1H, brs), 1.84-1.93 (1H, m), 2.60 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.83 (1H, brs), 3.10 (1H, brs), 3.78 (1H, brs), 4.59 (1H, brs), 5.34 (2H, s), 7.15-7.18 (3H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.40-7.46 (4H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (2H, s), 8.05 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド

原料として、2-ベンジル-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミドを用いて例84(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 54.3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.08-1.22 (2H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.77-1.80 (1H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.87 (2H, brs), 3.75 (1H, br), 4.39 (1H, br), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.17-7.20 (3H,



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

m), 7.28 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 7.84 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.65 (1H, s).

例87: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-ヒドロキシベンズアミド

(1) 2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸

メチル 2-メトキシ-5-スルファモイルベンゾエート (4.91 g, 20 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム溶液 (30 mL, 60 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、析出した固体をろ取して表題化合物の白色固体 (4.55 g, 98.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.30 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.32 (2H, s), 7.92 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 13.03 (1H, br).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.97 (3H, s), 7.38 (2H, s), 7.39 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.43 (2H, s), 10.87 (1H, s).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

(3) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミド

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (442 mg, 1.0 mmol)、沃化メチル (710 mg, 5.0 mmol)、炭酸カリウム (415 mg, 3.0 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 懸濁液を3時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却後水にあげ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン、酢酸エチル (2:1) の混合溶媒より再結晶して標題化合物の白色固体 (207 mg, 44.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.62 (6H, s), 3.99 (3H, s), 7.45 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ) 8.43 (2H, s), 10.90 (1H, s).

(4) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ジメチルスルファモイル-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミドを用いて例80 (5) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.77 (3H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 4.37 (1H, br s), 6.70 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 7.04 (2H, s).

例88: N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミド (化合物番号87)

(1) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## 5- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミド

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (442 mg, 1 mmol)、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (159 mg, 1.2 mmol)、酢酸 (5 mL) の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：2) で精製して標題化合物の白色固体 (436.5 mg, 88.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.96 (3H, s), 6.36 (2H, dd,  $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, dd,  $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.80 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ) 8.18 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.38 (2H, s), 10.92 (1H, s).

## (2) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミド

原料として、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-5- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミドを用いて例80 (5) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.4%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 6.36 (2H, dd,  $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ) 8.31 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.42 (2H, s), 10.98 (1H, s).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例 89 : 5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 88)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドを用いて例 84 (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 98.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.79 (2H, br s), 6.76 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, s), 7.09 (1H, dd,  $J=2.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.30 (1H, br), 10.84 (1H, s).

例 90 : N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-ジメチルアミノサリチル酸、及び 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 28.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.85 (6H, s), 6.92 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.62 (1H, s), 10.83 (1H, s).

例 91 : 5-ベンゾイルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 90)

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (364 mg, 1 mmol)、ピリジン (95 mg, 1.2 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を氷冷し、ベンゾイルクロリド (155 mg, 1.1 mmol) を加え、1 時間攪拌し

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

た。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して標題化合物の白色固体（121mg, 25.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.51–7.62 (3H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.98 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 10.27 (1H, s), 10.89 (1H, s), 11.07 (1H, s).

例92：N-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(3-フェニル)ウレイド]ベンズアミド（化合物番号91）

5-アミノ-N-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド（100.2mg, 0.28mmol）をアセトニトリル（4ml）溶かし、4-ジメチルアミノピリジン（3mg）、フェニルイソシアネート（30 $\mu$ l, 0.28mmol）を加え、60℃で5分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して標題化合物の薄褐色固体（54.8mg, 41.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.93–6.98 (1H, m), 6.97 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.27 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.34–7.46 (2H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.47 (2H, s), 8.56 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.87 (1H, s), 10.89 (1H, s).

例93：N-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(3-フェニル)チオウレイド]ベンズアミド（化合物番号92）

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、及びフェニルイソチオシアネートを用いて例92と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, tt,  $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.45-7.51 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 9.65 (1H, s), 9.74 (1H, s), 10.84 (1H, s), 11.32 (1H, s).

例94: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(4-ニトロフェニル)ジアゼニル]ベンズアミド (化合物番号93)

原料として、5-[(4-ニトロフェニル)ジアゼニル]サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：11.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.23 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.06 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.44 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 8.53 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.13 (1H, s), 12.14 (1H, br).

例95: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-([(4-ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル)ジアゼニル]ベンズアミド (化合物番号94)

原料として、5-([(4-ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル)ジアゼニル]サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

用いて例 16 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：7.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.87 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.21–7.23 (1H, m), 7.77 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 7.95–7.98 (3H, m), 8.03–8.07 (4H, m), 8.47 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 11.14 (1H, s), 12.03 (1H, br).

例 96：2-アセトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロベンズアミド (化合物番号 96)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (1.51 g, 3 mmol)、ピリジン (285 mg, 3.6 mmol) をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、氷冷下、アセチルクロリド (234 mg, 3.3 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に 2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣を n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (1.06 g, 83.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.22 (3H, s), 7.35 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.37 (2H, s), 11.05 (1H, br s).

例 97：4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 97)

(1) 4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを用いて例 82 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

収率：88.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.16 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.57 (1H, s), 12.74 (1H, s).

(2) 4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.17 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.77-7.82 (3H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.66 (1H, s), 10.68 (1H, s).

(3) 4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを用いて例80と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：72.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.17 (3H, s), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.44 (2H, s), 9.45 (1H, s), 11.16 (1H, brs), 11.63 (1H, brs).

例98：N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号98)



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 55. 8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7. 05–7. 08 (2H, m), 7. 84–7. 87 (2H, m), 8. 45 (2H, s), 10. 84 (1H, s) 11. 64 (1H, b r s).

例99: N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) -2-プロモフェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号99)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) -2-プロモアニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14. 5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7. 11 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ), 7. 53 (1H, dd,  $J=9. 0, 2. 7\text{ Hz}$ ), 7. 91 (1H, d,  $J=1. 8\text{ Hz}$ ), 7. 98 (1H, d,  $J=2. 7\text{ Hz}$ ), 9. 03 (1H, d,  $J=1. 8\text{ Hz}$ ), 11. 26 (1H, b r s).

例100: N- [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号100)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 3. 6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7. 03 (1H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 7. 43–7. 48 (2H, m), 6. 61 (1H, d,  $J=8. 1\text{ Hz}$ ), 7. 85 (1H, d,  $J=8. 4\text{ Hz}$ ), 8. 36 (1H, b r s), 8. 60 (1H, s), 11. 31 (1H, s).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例101: N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号101)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ) 8.11 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, s), 11.02 (1H, s), 12.34 (1H, s).

例102: N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号102)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 1.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, s), 8.69 (1H, s), 11.19 (1H, s).

例103: 2-アセトキシ-N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロベンズアミド (化合物番号103)

原料として、N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 7.17 (1H, d,  $J$

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

= 8.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.95 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, s).

例104: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号104)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.42 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.7, 2.7 Hz), 7.74 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.77 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.99 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.1 Hz), 10.76 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例105: 5-クロロ-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号105)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 21.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 7.80-7.85 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.4 Hz), 10.80 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例106: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号106)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：50.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48–7.52 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.92–7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s), 10.64 (1H, s), 11.60 (1H, s).

例107：5-クロロ-N-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号107)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 71.7% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.49 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 10.82 (1H, s), 12.13 (1H, brs).

例108：5-クロロ-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号108)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 72.1% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ),

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

z), 7.90 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.99–8.03 (1H, m), 8.21 (1H, dd, J=6.6, 2.4 Hz), 10.63 (1H, s), 11.58 (1H, s).

例109: 5-ブromo-N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号109)

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 37.4%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.98 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.68 (1H, s), 11.52 (1H, brs).

例110: 5-クロロ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号110)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (1H, dd, J=9.0, 3.0 Hz), 7.85 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.94 (1H, dd, J=11.4, 2.1 Hz), 7.99 (1H, s), 10.73 (1H, s), 11.46 (1H, s).

例111: 5-ブromo-N-[3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号111)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ル] - 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 111)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.99 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.45 (1H, s).

例112: 5-クロロ-N-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 112)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.58-7.61 (2H, m), 7.95 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 10.90 (1H, s), 12.23 (1H, s).

例113: 5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 113)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 49.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

$J = 3.0 \text{ Hz}$ ),  $8.88$  (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ),  $11.14$  (1H, s),  $12.39$  (1H, s).

例114: 5-ブロモ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号114)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, ddd,  $J = 8.1, 2.4, 1.2 \text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.7 \text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.2 \text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ), 11.12 (1H, s), 12.42 (1H, s).

例115: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号115)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ), 8.23-8.24 (2H, m), 8.43 (1H, d,  $J = 1.2 \text{ Hz}$ ), 11.02 (1H, s), 11.30 (1H, br).

例116: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号116)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-5-(トリフルオロメ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

チル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.01 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 12.04 (1H, s), 12.20 (1H, s).

例117: 5-ブromo-2-ヒドロキシ-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号117)

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 49.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.16 (2H, s), 8.42 (1H, s), 10.93 (1H, s), 11.36 (1H, s).

例118: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号118)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.$



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

4 Hz), 10.43 (1H, s), 12.08 (1H, s).

例119: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号119)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 80.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 10.65 (1H, s), 11.68 (1H, br).

例120: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号120)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.39 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.44-7.54 (3H, m), 7.99 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.43 (1H, s), 10.52 (1H, s), 12.17 (1H, br s).

例121: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号121)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

収率：79.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.47 (1H, s), 11.78 (1H, s).

例122: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号122)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, s), 7.57-7.61 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.57 (1H, s), 11.56 (1H, s).

例123: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号123)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.99 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.47-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.82 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 11.03 (1H, s), 12.19 (1H, s).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例 1 2 4 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2ベンズアミド (化合物番号 1 2 4)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 83.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.00 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.47-7.52 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.83 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.05 (1H, s), 12.17 (1H, s).

例 1 2 5 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号 1 2 5)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 79.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.57 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例 1 2 6 : 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号 1 2 6)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

収率：44.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.86–1.91 (4H, m), 3.20–3.26 (4H, m), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.54 (1H, s), 12.21 (1H, s).

例127：5-ブromo-2-ヒドロキシ-N-[2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号127)

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.90 (4H, dd,  $J=4.5, 4.2\text{ Hz}$ ), 3.84 (4H, dd,  $J=4.8, 4.2\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, s), 7.61 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例128：5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号128)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.0%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

0 Hz), 10.65 (1H, s), 11.59 (1H, s).

例129: 5-ブロモ-N-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号129)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 11.15 (1H, s), 12.42 (1H, s).

例130: 2-アセトキシ-5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号130)

原料として、5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.0%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2.39 (3H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, ddd,  $J=8.7, 2.4, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.51-7.56 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, s), 8.94 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

例131: N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (化合物番号131)

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

チル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 31.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J=9.0, 3.3\text{ Hz}$ ), 8.82 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.93 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.18 (1H, s).

例 1 3 2: N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号 1 3 2)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 15.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.26-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, br s), 8.80 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 11.33 (1H, br s).

例 1 3 3: N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアミド (化合物番号 1 3 3)

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 56.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.52-7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例 134 : N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号 134)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 70.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.29 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, ddd,  $J=8.3, 2.2, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=8.5, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 10.64 (1H, s), 11.25 (1H, s).

例 135 : 2-ヒドロキシ-5-メチル-N- [4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 135)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-メチル-3- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 63.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.42 (3H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.1, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.50 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例 136 : 2-ヒドロキシ-5-メチル-N- [2-メチル-5- (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 136)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メチル-5- (トリフルオロメ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

チル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.94 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 2.4, 0.6 Hz), 7.44 (1H, dd,  $J=8.1$ , 1.5 Hz), 7.52 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.55 (1H, s), 11.72 (1H, s).

例137: 2-ヒドロキシ-N-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチルベンズアミド (化合物番号137)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.1%、微黄色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.88 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=8.1$ , 1.8 Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=9.0$ , 2.7 Hz), 8.04 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.42 (1H, s), 11.54 (1H, s).

例138: 2-ヒドロキシ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチルベンズアミド (化合物番号138)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ),



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

7. 25-7. 28 (2H, m), 7. 36 (1H, d d d,  $J=8.4, 2.1, 0.9$  Hz), 8. 65 (1H, b r s), 8. 73 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 11. 69 (1H, s).

例139: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-フェニルベンズアミド (化合物番号139)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及びアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 68. 8%

mp 229-230°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6. 96 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 12-7. 18 (1H, m), 7. 35-7. 41 (2H, m), 7. 58 (1H, d d,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7. 67-7. 71 (2H, m), 8. 08 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 10. 43 (1H, s), 11. 87 (1H, s).

例140: 5-ブロモ-N-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号140)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-クロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 63. 1%

mp 231-232°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6. 97 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 19-7. 22 (1H, m), 7. 38-7. 43 (1H, m), 7. 57-7. 63 (2H, m), 7. 91-7. 92 (1H, m), 8. 01 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 10. 49 (1H, s), 11. 64 (1H, s).

例141: 5-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズア

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ミド (化合物番号 141)

本化合物は、市販化合物である。

販売元：東京化成社

カタログコード番号：B0897

例 142：5-クロロ-N-(2, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 142)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 5-ジクロロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10.8%

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.24-7.28 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.02 (1H, s), 12.35 (1H, br s).

例 143：5-ブロモ-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 143)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 4-ジクロロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.2%

mp 249-251°C.

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.97 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.57-7.70 (3H, m), 7.98 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.54 (1H, s), 11.55 (1H, s).

例 144：5-ブロモ-N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## ベンズアミド (化合物番号 144)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 36.3%

mp 259-261°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.96-7.04 (2H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.60 (1H, s) 11.48 (1H, s).

## 例145: 2-アセトキシ-N-(3, 5-ジクロロフェニル) ベンズアミド (化合物番号 172)

原料として、o-アセチルサリチル酸クロリド、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.5%

mp 167-168°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.52-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, brs).

## 例146: N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 145)

原料として、2-アセトキシ-N-(3, 5-ジクロロフェニル) ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 60.3%

mp 218-219°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.95-7.02 (2H, m), 7.35

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

—7.36 (1H, m), 7.42—7.47 (1H, m), 7.83—7.87 (3H, m), 10.54 (1H, s), 11.35 (1H, s).

例147: N—(3, 5—ジクロロフェニル)—5—フルオロ—2—ヒドロキシベンズアミド (化合物番号146)

原料として、5—フルオロサリチル酸、及び3, 5—ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.3%

mp 258—260°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.00—7.05 (1H, m), 7.28—7.37 (2H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=9.3, 3.3\text{ Hz}$ ), 7.84 (2H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.56 (1H, s), 11.23 (1H, s).

例148: 5—クロロ—N—(3, 5—ジクロロフェニル)—2—ヒドロキシベンズアミド (化合物番号147)

原料として、5—クロロサリチル酸、及び3, 5—ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 41.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.36—7.37 (1H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.83—7.84 (3H, m), 10.56 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例149: 5—ブロモ—N—(3, 5—ジクロロフェニル)—2—ヒドロキシベンズアミド (化合物番号148)

原料として、5—ブロモサリチル酸、及び3, 5—ジクロロアニリンを用いて

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 61.6%

mp 243–244°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.36–7.37 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.56 (1H, s), 11.46 (1H, s).

例 150 : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号 149)

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び 3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 65.4%

mp 244–245°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  6.84 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.35–7.37 (1H, m), 7.72 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.55 (1H, s), 11.45 (1H, s).

例 151 : 3, 5-ジブロモ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 150)

原料として、3, 5-ジブロモサリチル酸、及び 3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 44.2%

mp 181–182°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.42–7.43 (1H, m), 7.80 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.1

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

7 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 10.82 (1H, s).

例152: 4-クロロ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号151)

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 57.2%

mp 255-256°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.03-7.06 (2H, m), 7.34-7.36 (1H, m), 7.82-7.85 (3H, m), 10.51 (1H, s), 11.70 (1H, br s).

例153: N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (化合物番号152)

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 83.1%

mp 232-233.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.16 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.84 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.29 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 10.83 (1H, s).

例154: N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号153)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

収率 : 71.0%

mp 216–217°C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.28 (3H, s), 6.90 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.7, 1.8 Hz), 7.34–7.36 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.85 (2H, d, J=1.8 Hz), 10.52 (1H, s), 11.15 (1H, s).

例155 : N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアミド (化合物番号154)

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 29.8%

mp 230–232°C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.76 (3H, s), 6.95 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.08 (1H, dd, J=9.0, 3.0 Hz), 7.35–7.36 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.85 (2H, d, J=1.5 Hz), 10.55 (1H, s), 10.95 (1H, s).

例156 : 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(3, 4, 5-トリクロロフェニル)ベンズアミド (化合物番号155)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 4, 5-トリクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 78.6%

mp 297–299°C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6.98 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.03 (1H, s), 10.58 (1H, s), 11.49 (1H, s).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例 1 5 7 : 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル) ベンズアミド (化合物番号 1 5 6)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

2 2. 5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6. 9 6 (1H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 7. 5 8 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 4\text{ Hz}$ ), 7. 7 6 (2H, s), 8. 0 1 (1H, d,  $J=2. 4\text{ Hz}$ ), 10. 0 3 (1H, s), 10. 3 6 (1H, s), 11. 6 7 (1H, br s).

例 1 5 8 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) ベンズアミド (化合物番号 1 5 7)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 5 8. 6 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7. 0 7 (1H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 7. 5 3 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 7\text{ Hz}$ ), 7. 9 1 (1H, d,  $J=2. 7\text{ Hz}$ ), 10. 3 8 (1H, br s), 11. 7 4 (1H, br s).

例 1 5 9 : 5-ブロモ-N-(3, 5-ジニトロフェニル) 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 1 5 8)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 5-ジニトロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 3 2. 2 %

mp 2 5 8-2 6 0 $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6. 9 8-7. 0 2 (1H, m), 7. 5 9



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

- 7.63 (1H, m), 7.96-7.97 (1H, m), 8.56-8.58 (1H, m), 9.03-9.05 (2H, m), 11.04 (1H, s), 11.39 (1H, br s).

例160: N-{2,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]フェニル}-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号159)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 75.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.35-7.38 (2H, m), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.22 (1H, s), 12.38 (1H, br s).

例161: 5-クロロ-N-[5-(1,1-ジメチル)エチル-2-メトキシフェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号160)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1,1-ジメチル)エチル]-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.28 (9H, s), 3.33 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.49 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.78 (1H, s), 12.03 (1H, s).

例162: 5-ブromo-N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-ヒドロキシベ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## ンズアミド (化合物番号 161)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジメチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.1%

mp 188-190°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.28 (6H, s), 6.80 (1H, s), 6.96 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.33 (2H, s), 7.58 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.29 (1H, s), 11.93 (1H, br s).

## 例163: N-{3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 162)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (18H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.39 (1, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.41 (2H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, br s), 12.01 (1H, s).

## 例164: N-{3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 163)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.30 (18H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H,

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

d,  $J=1.5$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 10.39 (1H, s), 11.98 (1H, s).

例165: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ベンズアミド (化合物番号164)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.23 (6H, s), 1.24 (6H, s), 1.64 (4H, s), 2.19 (3H, s), 7.13 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.20 (1H, s), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.67 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 10.23 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例166: N-(ビフェニル-3-イル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号165)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノビフェニルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 75.6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.35-7.44 (1H, m), 7.45-7.54 (5H, m), 7.65-7.68 (2H, m), 7.72 (1H, dt,  $J=7.2, 1$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.03 (1H, m), 10.50 (1H, s), 11.83 (1H, brs).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例167: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-メトキシビフェニル-3-イル)ベンズアミド (化合物番号166)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メトキシビフェニルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 37.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.95 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.40-7.50 (4H, m), 7.62 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.92 (1H, s), 12.09 (1H, s).

例168: 5-ブロモ-N-(2, 5-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号167)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2, 5-ジメトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 39.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.72 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.66 (1H, d d d,  $J=9.0, 3.0, 0.6\text{ Hz}$ ), 6.99-7.03 (2H, m), 7.58 (1H, d d d,  $J=9.0, 2.7, 0.6\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d d,  $J=2.4, 0.6\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 10.87 (1H, s), 12.08 (1H, s).

例169: 5-ブロモ-N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号168)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジメトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

収率：40.3%

mp 207-209°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.75 (6H, s), 6.30-6.32 (1H, m), 6.94-6.97 (3H, m), 7.57 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.32 (1H, s), 11.78 (1H, s).

例170：5-クロロ-N-(3-アセチルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号169)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アセチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.60 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, dq,  $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.96-8.00 (2H, m), 8.30 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 10.56 (1H, s), 11.75 (1H, s).

例171：5-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシ)ベンゾイル]アミノ}イソフタル酸 ジメチルエステル (化合物番号170)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び5-アミノイソフタル酸 ジメチルエステルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.1%

mp 254-256°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.92 (6H, s), 6.97 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.24-8.25 (1H, m), 8.62

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

(2H, m), 10.71 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例172: N- {4- [3- (2, 3-ジクロロフェニル) チオウレイド] フェニル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号171)

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Maybridge社

カタログ番号: RDR 01434

例173: N- {2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号173)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.28 (3H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.15 (1H, s), 11.98 (1H, br s).

例174: 2-アセトキシ-N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロベンズアミド (化合物番号174)

原料として、N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.1%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  1.34 (18H, s), 2.36 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ),

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

7. 44 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 7. 47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7. 87 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7. 98 (1H, s).

例175: N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (化合物番号175)

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 46.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1. 37 (18H, s), 7. 13 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7. 32 (1H, t,  $J=1.8$  Hz), 7. 46 (2H, d,  $J=1.8$  Hz), 8. 07 (1H, s), 8. 33 (1H, dd,  $J=9.3, 2.1$  Hz), 8. 59 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 13. 14 (1H, s).

例176: N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号176)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1. 35 (18H, s), 2. 35 (3H, s), 6. 94 (1H, d,  $H=8.4$  Hz), 7. 23-7. 28 (2H, m), 7. 31 (1H, s), 7. 42 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 7. 88 (1H, s), 11. 86 (1H, s).

例177: N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアミド (化合物番号177)

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

収率：12.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.56 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.52–7.56 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.95 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 11.29 (1H, s), 11.63 (1H, s).

例178：2-アセトキシ-5-クロロ-N-[5-(1,1-ジメチル)エチル-2-メトキシフェニル]ベンズアミド (化合物番号178)

原料として、5-クロロ-N-[5-(1,1-ジメチル)エチル-2-メトキシフェニル]エチル-2-ヒドロキシベンズアミド、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：87.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.93 (1H, s).

例179：N-[5-(1,1-ジメチル)エチル-2-メトキシフェニル]-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号178)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び5-(1,1-ジメチル)エチル-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, br s), 8.



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

4.8 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.61 (1H, br s), 11.95 (1H, s).

例180: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(チアゾール-2-イル) ベンズアミド (化合物番号180)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.0%

mp 212°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.94 (1H, br d,  $J=8.0$  Hz), 7.25 (1H, br d,  $J=3.2$  Hz), 7.56 (2H, m), 8.05 (1H, d,  $J=2.8$  Hz).

例181: 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号186)

(1) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール

1-ブロモ-3,3-ジメチル-2-ブタノン (5.03 g, 28.1 mmol)、チオウレア (2.35 g, 30.9 mmol)、エタノール (30 mL) の混合物を1.5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 → 1:1) で精製して標題化合物の黄白色粉末 (3.99 g, 90.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  1.26 (9H, s), 4.96 (2H, br s), 6.09 (1H, s).

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]}

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

チアゾール-2-イル} ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.31 (9H, s), 2.44 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.72 (1H, brs).

(3) 5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド (100.1mg, 0.25mmol) をテトラヒドロフラン (3mL) に溶かし、2規定水酸化ナトリウム (0.2mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (イソプロピルエーテル/ $n$ -ヘキサン) して標題化合物の白色粉末 (70.1mg, 78.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.30 (9H, s), 6.80 (1H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.57 (1H, brs), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.82 (1H, brs), 13.27 (1H, brs).

例182: 5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号181)

(1) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]イミダゾール-2-イル}ベンズアミド (0.20 g, 0.50 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶かし、N-ブロモスクシンイミド (97.9 mg, 0.55 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して標題化合物を粗生成物として得た。

(2) 5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.9% (2工程)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.42 (9H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, brs), 12.00 (1H, brs).

例183: 5-ブロモ-N-[5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号182)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール: J. Heterocycl. Chem., 1991, 28, 1017. 参照)。

収率: 22.4%

mp 215°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ),

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

例184: 5-クロロ-N-{5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド

(1)  $\alpha$ -ブromo-ピバロイルアセトニトリル

ピバロイルアセトニトリル (1.00 g, 7.99 mmol) を四塩化炭素 (15 mL) に溶かし、N-ブromosuccinimide (1.42 g, 7.99 mmol) を加え、15分間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物の黄褐色オイル (1.43 g, 87.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 5.10 (1H, s).

(2) 2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール

原料として、 $\alpha$ -ブromo-ピバロイルアセトニトリル、及びチオウレアを用いて例181(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (9H, s), 5.32 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 63.4%

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.43 (9H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 12.31 (2H, br).

例185: 5-ブロモ-N-{5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号184)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.3%

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.43 (9H, s), 7.00 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.75 (1H, br), 12.43 (1H, br).

例186: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (化合物番号185)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.9%

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.54 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ).

例187: 5-ブロモ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号187)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4,5-ジメチルチア

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s),  
6.89 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ),  
8.02 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 13.23 (1H, br s).

例188: 5-ブロモ-N-(5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号188)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾール: Yakugaku Zasshi, 1961, 81, 1456. 参照)。

収率：27.7%

mp 243-244°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.47 (3H, s), 6.92 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.36-7.41 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.57-7.61 (2H, m), 8.16 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

例189: 5-ブロモ-N-[4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号189)

原料として、(4-フルオロフェニル)アセトンを用いて例184(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28.8% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブロモ-(4-フルオロフェニル)アセトン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 5.41 (1H, s),  
7.07 (2H, t,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, dd,  $J=8.7, 5.$

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1 Hz).

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.27 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.07 (2H, t,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.32 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4\text{ Hz}$ ).

(3) 5-ブロモ-N-[4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.33 (2H, t,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52-7.59 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 12.01-13.65 (2H, br).

例190: 5-ブロモ-N-{4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 190)

原料として、3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトンを用いて例184

(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 39.8% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.38 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.52 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.61-7.66 (2H, m), 7.69-7.70 (1H, m).

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.32 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.46-7.56 (3H, m), 7.59-7.61 (1H, m).

(3) 5-ブロモ-N-{4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ニル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.40 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.71-7.84 (4H, m), (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.09 (1H, br), 12.91-13.63 (1H, br).

例191: 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号191)

原料として、2,2-ジメチル-3-ヘキサノンを用いて例184(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 17.0% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.32 (9H, s), 2.79 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.63 (2H, br s).

(3) 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.41 (9H, s), 2.88 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.46 (2H, br).

例192: 5-ブロモ-N-(4-エチル-5-フェニルチアゾール-2-イル) -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号192)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-エチル-5-フェニルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 17.4%



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

mp 224-225°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 2.70 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, brd,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.39-7.42 (1H, m), 7.45-7.51 (4H, m), 7.56 (1H, brd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 11.98 (1H, brs).

例193: 5-プロモ-N-(4-エチル-5-イロプロピルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号193)

原料として、ベンジルイソプロピルケトンを用いて例184 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.4% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-エチル-5-イロプロピルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.05 (1H, m), 4.94 (2H, s), 7.28-7.41 (5H, m).

(3) 5-プロモ-N-(4-エチル-5-イロプロピルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.15 (1H, m), 6.98 (1H, brs), 7.43-7.53 (5H, m), 7.59 (1H, brs), 8.08 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.90 (1H, brd), 13.33 (1H, brd).

例194: 5-プロモ-N-(4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号194)

原料として、1-フェニル-2-ヘキサノンを用いて例184 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 52.6% (3工程)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

(1)  $\alpha$ -ブromo-1-フェニル-2-ヘキサノン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.19–1.32 (2H, m), 1.50–1.60 (2H, m), 2.59 (2H, td,  $J=7.5, 3.9\text{ Hz}$ ), 5.44 (1H, s), 7.34–7.45 (5H, m).

## (2) 2-アミノ-4-ブチル-5-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.89 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.28–1.41 (2H, m), 1.61–1.71 (2H, m), 2.56–2.61 (2H, m), 4.87 (2H, s), 7.25–7.40 (5H, m).

## (3) 5-ブromo-N-(4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.23–1.35 (2H, m), 1.59–1.69 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.39–7.59 (6H, m), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.93 (1H, br), 13.18–13.59 (1H, br).

例195: 5-クロロ-N-{4-(1,1-ジメチル)エチル-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号195)

(1)  $\alpha$ -ブromoジピバロイルメタン

ジピバロイルメタン (1.00 g, 5.42 mmol) を四塩化炭素 (10 mL) に溶かし、N-ブromosクシンイミド (965.8 mg, 5.42 mmol) を加え、2時間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して表題化合物の白色結晶 (1.42 g, quant) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.27 (18H, s), 5.67 (1H, s).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール

$\alpha$ -ブロモジピバロイルメタン (1.42 g)、チオウレア (451.8 mg)、エタノール (15 mL) の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (ジクロロメタン/ヘキサン) して標題化合物の白色結晶 (1.23 g, 94.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.26 (9H, s), 1.29 (9H, s), 5.03 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{4-(1, 1-ジメチル) エチル-5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド

5-ブロモサリチル酸 (0.20 g, 0.92 mmol)、2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール (221.5 mg, 0.92 mmol)、三塩化リン (40.1, 0.46 mmol)、クロロベンゼン (5 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製して標題化合物の白色粉末 (96.2 mg, 23.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.94 (1H, d,  $J=8$ , 7 Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=8$ , 7, 2.1 Hz), 7.85 (1H, d,  $J=2$ , 1 Hz), 10.51 (2H, br).

例196: 5-ブromo-N-{4-(1, 1-ジメチル) エチル-5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号196)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.94 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.51 (2H, br).

例197: 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号197)

原料として、ピバロイル酢酸 エチルエステルを用いて例195(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.7% (3工程)

(1)  $\alpha$ -プロモ-ピバロイル酢酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (9H, s), 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.26 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 5.24 (1H, s).

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.32 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 4.24 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 5.18 (2H, s).

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 4.27 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.80 (1H, br), 12.12 (1H,

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

b r).

例 198 : 5-ブromo-N-[4-(1, 1-ジメチル) エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 198)

(1) 2-アミノ-5-ブromo-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール  
2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール (0.87 g, 5.6 mmol) を四塩化炭素 (9 mL) に溶かし、N-ブromosuccinimide (1.00 g, 5.6 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にヘキサンを加え、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して標題化合物の黄灰色粉末 (1.23 g, 93.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (9H, s), 4.81 (2H, br s).

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-ピペリジノチアゾール

2-アミノ-5-ブromo-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール (0.10 g, 0.42 mmol)、ピペリジン (0.1 mL)、炭酸カリウム (0.20 g)、アセトニトリル (4 mL) の混合物を 3 時間加熱還流した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して標題化合物の黄色結晶 (80.7 mg, 79.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (9H, s), 1.64 (4H, t, J = 5.7 Hz), 1.71-1.77 (2H, m), 2.35 (2H, br s), 2.99 (2H, br s), 4.68 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-5-ブromo-N-[4-(1, 1-ジメチル) エチル-

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## 5-ピペリジノチアゾール-2-イル] ベンズアミド

アルゴン雰囲気下、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸 (J. Med. Chem. 31, 861-874 1996) (90.3 mg, 0.35 mmol)、チアゾール (80.7 mg, 0.34 mmol)、ピリジン (0.1 mL)、THF (3 mL) の混合物にオキシ塩化リン (46  $\mu$ l, 0.50 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を2N塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製して標題化合物の粗生成物 (84.3 mg) を得た。

## (4) 5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル] ベンズアミド (粗生成物, 84.3 mg) をエタノール (3 mL) に溶かし、2規定水酸化ナトリウム溶液 (0.1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物の白色粉末 (54.1 mg, 36.3%; 2工程) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.56 (2H, brs), 1.67-1.74 (4H, m), 2.79 (4H, brs), 6.85 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.70 (2H, br).

例199: 5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号199)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

原料として、モルホリンを用いて例198(2)～(4)と同様の操作を行い、  
標題化合物を得た。

収率：17.1%

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 2.76 (4H, br s),  
3.79 (4H, br s), 4.66 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-5-プロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル]ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-プロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24 (9H, s), 2.89 (4H, dd,  $J=4.8, 4.2\text{ Hz}$ ), 3.83 (4H, dd,  $J=4.5, 4.2\text{ Hz}$ ),  
6.89 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 11.20 (2H, br).

例200：5-プロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号200)

原料として、4-メチルピペラジンを用いて例198(2)～(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.9%

(2) 2-アミノ-4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.25 (9H, s), 2.12 (2H, br s), 2.19 (3H, s), 2.57 (2H, br s), 2.72 (4H, br

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

s), 6.51 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-プロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.41 (9H, s), 2.55 (3H, s), 2.87 (4H, brs), 3.03 (4H, brs), 6.88 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

例201: 5-プロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号201)

原料として、4-フェニルピペラジーンを用いて例198(2)~(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.9%

(2) 2-アミノ-4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (9H, s), 2.80 (2H, brs), 3.03 (4H, brs), 3.55 (2H, brs), 4.69 (2H, s), 6.88 (1H, tt,  $J=7.2, 1.2\text{ Hz}$ ), 6.95 (2H, dd,  $J=9.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, dd,  $J=8.7, 7.2\text{ Hz}$ ).

(3) 2-アセトキシ-5-プロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

(4) 5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.39 (9H, s), 2.97 (4H, s), 3.30 (4H, s), 6.82 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.97 (2H, br s), 6.99 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, br s), 8.05 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.69 (1H, br s), 11.82 (1H, br s).

例202: 5-ブロモ-N-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号202)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.0%

mp 239°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.44 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.4, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.92 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 11.88 (1H, br s), 12.05 (1H, br s).

例203: {2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル}酢酸 (化合物番号203)

(1) {2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル}酢酸 メチルエステル

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-酢酸 メチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

題化合物を得た。

収率：32.1%

mp 288.5–229.5°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.66 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, brt,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.56–7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.85 (1H, brs), 11.98 (1H, brs).

(2) {2-[(5-ブromo-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル} 酢酸

2-[(5-ブromo-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-酢酸 メチルエステル (75 mg, 0.17 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム (0.5 mL, 1 mmol) を添加し、次いで室温で12時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の淡黄白色結晶 (56 mg, 77.3%) を得た。

mp 284–286°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.84 (2H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.49 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58–7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 12.25 (H, brs).

例204：5-ブromo-N-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号204)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾール: *Nihon Kagaku Zasshi*, 1962, 83, 209. 参照)。

収率: 25. 9%

mp 262-263°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7. 02 (1H, d,  $J=8. 1\text{Hz}$ ), 7. 34-7. 47 (10H, m), 7. 63 (1H, d,  $J=6. 9\text{Hz}$ ), 8. 08 (1H, d,  $J=2. 4\text{Hz}$ ), 11. 88 (1H, brs), 12. 08 (1H, brs).

例205: 5-ブロモ-N-(4-ベンジル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号205)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾール例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾール: *Chem. Pharm. Bull.*, 1962, 10, 376. 参照)。

収率: 28. 1%

mp 198-200°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4. 08 (2H, s), 6. 95 (1H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 15-7. 22 (3H, m), 7. 30 (2H, t,  $J=7. 6\text{Hz}$ ), 7. 38-7. 43 (1H, m), 7. 47 (4H, d,  $J=4. 4\text{Hz}$ ), 7. 57 (1H, brd,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 8. 05 (1H, d,  $J=2. 4\text{Hz}$ ), 11. 98 (1H, brs).

例206: 5-ブロモ-N-[5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号206)

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.2%

mp 250°C (dec.). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.02 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.51 (5H, s), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=2.8 Hz), 12.38 (1H, brs).

例207: 5-ブロモ-N-[5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号207)

原料として、1-フェニル-1,3-ブタンジオンを用いて例195(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.9% (3工程)

(1) α-ブロモ-1-フェニル-1,3-ブタンジオン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.46 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.48-7.54 (2H, m), 7.64 (1H, tt, J=7.5, 2.1 Hz), 7.97-8.01 (2H, m).

(2) 2-アミノ-5-アセチル-4-フェニルチアゾール

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.18 (3H, s), 7.50-7.55 (2H, m), 7.59-7.68 (3H, m), 8.69 (2H, brs).

(3) 5-ブロモ-N-[5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.44 (3H, s), 6.99 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.55-7.71 (4H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=2.4 Hz), 12.36 (2H, br).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例 208 : 5-ブromo-N-[5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 208)

原料として、1, 3-ジフェニル-1, 3-プロパンジオンを用いて例 195

(1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 49.7%

(1)  $\alpha$ -ブromo-1, 3-ジフェニル-1, 3-プロパンジオン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 6.55 (1H, s), 7.45-7.50 (4H, m), 7.61 (2H, tt,  $J=7.2, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.98-8.01 (4H, m).

(2) 2-アミノ-5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.04-7.18 (5H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 8.02 (2H, s).

(3) 5-ブromo-N-[5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.17-7.30 (5H, m), 7.39-7.47 (3H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.82 (1H, brs), 12.35 (1H, brs).

例 209 : 2-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 209)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 195 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 69.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

2.1 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.43–7.47 (3H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.70–7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 11.88 (1H, br), 12.29 (1H, brs).

例210: 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号210)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.6%

mp 197–199°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.20 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.43–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.70–7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 12.33 (1H, brs).

例211: 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号211)

原料として、ペンタフルオロベンゾイル酢酸を用いて例195(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 40.0% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブロモペンタフルオロベンゾイル酢酸 エチルエステル

粗成生物のまま次反応に用いた。

(2) 2-アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-カルボン

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 5.41 (2H, s).

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-カルボン酸 エチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.20 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.51 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.92 (1H, br), 12.58 (1H, br).

例212: [2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-イル] -N-メチルカルボキサミド (化合物番号212)

(1) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-カルボン酸

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

(2) [2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-イル] -N-メチルカルボキサミド

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-カルボン酸 (0.20 g, 0.48 mmol)、メチルアミン 40%メタノール溶液 (0.2 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (96.7 mg, 0.72 mmol)、WSC $\cdot$ HCl (137.2 mg, 0.72 mmol)、テトラヒドロフラン (15 mL) の混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にかけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去し

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

て得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2) で精製し、結晶化 (ジクロロメタン/n-ヘキサン) して標題化合物の白色粉末 (87.9 mg, 42.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.70 (3H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.40–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.68–7.71 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, t,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 11.88 (1H, br), 12.15 (1H, brs).

例213: [2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-イル] -N-エチルカルボキサミド (化合物番号213)

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸、及びエチルアミンの70%水溶液を用いて例212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.15–3.24 (2H, m), 7.02 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.40–7.47 (3H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.69–7.72 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 11.84 (1H, br), 12.14 (1H, brs).

例214: [2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-イル] -N-イソプロピルカルボキサミド (化合物番号214)

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペ



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ンタフルオロフェニル) チアゾール-5-カルボン酸、及びイソプロピルアミンを用いて例212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.07 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.02 (1H, m), 7.02 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.40-7.52 (3H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.69-7.73 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.89 (1H, br), 12.14 (1H, brs).

例215: [2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-イル] -N-(2-フェネチル) カルボキサミド (化合物番号215)

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル) チアゾール-5-カルボン酸、及び2-フェネチルアミンを用いて例212と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.78 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.43 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.19-7.24 (3H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.39-7.41 (3H, m), 7.61-7.65 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 11.85 (1H, brs), 12.15 (1H, brs).

例216: 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-(トリフルオロメチル) チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号216)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-(トリフルオロメ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

チル) チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 88.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.33 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.64 (1H, br).

例217: 2-アセトキシ-5-クロロ-N-{4-(1,1-ジメチル)エチル-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド

原料として、5-クロロ-N-{4-(1,1-ジメチル)エチル-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.46 (3H, s), 7.22 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.82 (1H, br s).

例218: 2-[(4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボニル]アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号218)

原料として、4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た (4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸: Tetrahedron, 1997, 53, 11437. 参照)。

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

収率: 61.7%

mp 207-208°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.22 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.45-7.50 (5H, m), 7.69-7.76 (4H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.73 (1H, brs), 12.60 (1H, brs).

例219: 2-[(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボニル] アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号219)

原料として、(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た((4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸: *Tetrahedron*, 1997, 53, 11437. 参照)。

収率: 62.7%

mp 237-238°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.44-7.45 (3H, m), 7.71-7.75 (4H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.67 (1H, brs), 12.58 (1H, brs).

例220: 2-[(2', 4'-ジフルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

カルボニル] アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 220)

原料として、(2', 4'-ジフルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.6%

mp 206-207°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.22 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, td,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, ddd,  $J=11.7, 9.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.44-7.46 (3H, m), 7.60-7.75 (4H, m), 8.13-8.14 (1H, m), 11.86 (1H, brs), 12.46 (1H, brs).

例221: 2- {[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボニル} アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 221)

(1) [4'-(トリフルオロメチル)-4-ヒドロキシビフェニル]-3-カルボン酸

5-プロモサリチル酸 (500 mg, 2.30 mmol)、ジヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボラン (488 mg, 2.57 mmol)、酢酸パラジウム (10 mg, 0.040 mmol) 及び1M 炭酸ナトリウム (7 mL) の混合物を80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、定法に従いトリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) で精製して無

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

色液体 (563 mg) を得た。これをメタノール (10 mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム (3 mL) を添加し、次いで 60°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を n-ヘキサーン-ジクロルメタンで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶 (458 mg, 70.4%) を得た。

mp 185°C (dec.).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.80 (brs).

(2) 2- {[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボニル} アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

原料として、[4'-(トリフルオロメチル)-4-ヒドロキシビフェニル]-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 41.7%

mp 236-237°C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.22 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.45 (3H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.78 (1H, brs), 12.62 (1H, brs).

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

例 2 2 2 : 2 - [ 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 1 - ピロリル ) ベンゾイル ] アミノ - 4 - フェニルチアゾール - 5 - カルボン酸 エチルエステル ( 化合物番号 2 2 2 )

原料として、2 - ヒドロキシ - 5 - ( 1 - ピロリル ) 安息香酸、及び 2 - アミノ - 4 - フェニルチアゾール - 5 - カルボン酸 エチルエステルを用いて例 1 9 5 ( 3 ) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 5 5 . 0 %

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) :  $\delta$  1. 2 2 ( 3 H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$  ), 4. 2 2 ( 2 H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$  ), 6. 2 6 ( 2 H, t,  $J=2.1\text{ Hz}$  ), 7. 1 3 ( 1 H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$  ), 7. 3 2 ( 2 H, t,  $J=2.1\text{ Hz}$  ), 7. 4 3 - 7. 4 7 ( 3 H, m ), 7. 7 0 - 7. 7 5 ( 3 H, m ), 8. 0 9 ( 1 H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$  ), 11. 5 8 ( 1 H, b r s ), 12. 5 5 ( 1 H, b r s ).

例 2 2 3 : 2 - [ 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 2 - チエニル ) ベンゾイル ] アミノ - 4 - フェニルチアゾール - 5 - カルボン酸 エチルエステル ( 化合物番号 2 2 3 )

( 1 ) 2 - ヒドロキシ - 5 - ( 2 - チエニル ) 安息香酸

5 - ブロモサリチル酸 ( 5 0 0 m g , 2 . 3 0 m m o l ) 、を 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 5 m L ) に溶解し、アルゴン雰囲気下、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 8 0 m g , 0 . 0 7 m m o l ) を添加、室温で 1 0 分間攪拌した。次いでジヒドロキシ - 2 - チエニルボラン ( 3 2 4 m g , 2 . 5 3 m m o l ) 及び 1 M 炭酸ナトリウム ( 7 m L ) を添加し 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後 2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を定法に従いトリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (  $n$  - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 ) で精製して黄色液体 ( 2 7 7 m g ) を得た。これをメタノール ( 5 m L ) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム ( 1 . 5 m L ) を添加し、次いで 6 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2 規定塩酸にあ

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

け酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン-ジクロルメタンで晶析して標題化合物の白色結晶(58mg, 11.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=4.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=5.2, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ).

(2) 2-[2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)ベンゾイル]アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

原料として、2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.2%

mp 213-214°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$ ), 7.44-7.46 (4H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=4.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.71-7.74 (2H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.78 (1H, br s), 12.44 (1H, br s).

試験例: NF- $\kappa$ B 活性化阻害測定

NF- $\kappa$ B 活性化阻害作用を Hill らの方法(Hill C.S., et al., Cell, 73, 395-406(1993))を参考にして実施した。NF- $\kappa$ B 結合配列 (TGGGACTTCCGC) を5個連結(タンデムに)したオリゴヌクレオチドをホタルルシフェラーゼ遺伝子(Luc)の上流に組み込んだプラスミド (pNF $\kappa$ B-Luc Reporter Plasmid:

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

STRATAGENE 社製) をトランスフェクション試薬(Effectene、QIAGEN 社製)を用いてヒト肝癌由来細胞株 H e p G 2 又はヒト子宮癌由来細胞株 H e L a に QIAGEN 社のプロトコールに従いトランスフェクトして、6 ～24 時間培養した。その後、被検化合物の存在下又は非存在下で、TNF- $\alpha$  (40 ng/ml)を加えて4時間培養した後、細胞内のルシフェラーゼ活性をピッカジーンLT (東洋インキ社製) 及び化学発光測定装置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN 社製) を用いて測定した。被検化合物非存在下におけるルシフェラーゼ活性値に対しての比率で阻害率を求めた。被検化合物 10  $\mu$ g/ml 及び 1  $\mu$ g/ml 存在下における NF- $\kappa$ B 活性阻害率を下記の表に示す。



WO 02/49632

PCT/JP01/11084

化合物番号	NF- $\kappa$ B活性化阻害率 (%)	
	薬物濃度 10 $\mu$ g/mL	薬物濃度 1 $\mu$ g/mL
1	54.4	-33.6
2	83.2	18.6
3	68.4	54.2
4	94.1	42.9
5	98.0	33.3
6	61.9	27.8
7	68.7	30.4
8	59.9	35.3
9	99.2	21.9
10	78.6	7.1
11	44.1	28.4
12	87.3	68.6
13	63.8	-7.1
14	98.9	21.7
15	70.4	15.2
16	91.6	36.4
17	96.5	19.9
18	90.2	85.3
19	95.1	-55.4
20	86.8	-12.1
21	95.0	89.6
22	92.9	37.0
23	96.6	75.7

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

2 4	8 2. 2	5 8. 1
2 5	8 6. 9	8 5. 4
2 7	4 7. 3	6 8. 5
2 8	4 1. 7	1 6. 3
2 9	7 3. 0	4 6. 3
3 0	9 8. 1	7 6. 5
3 1	9 3. 2	1 3. 3
3 2	9 6. 3	8 9. 3
3 3	9 9. 5	9 5. 1
3 4	9 8. 5	9 0. 5
3 5	8 5. 4	8 8. 2
3 6	8 4. 7	2 6. 6
3 7	6 3. 1	2 9. 1
3 8	8 1. 8	- 1 0. 1
3 9	5 6. 0	2 1. 4
4 0	8 1. 9	3. 9
4 1	9 0. 3	2 6. 1
4 2	9 2. 3	1 4. 3
4 3	7 8. 9	2 5. 5
4 4	6 5. 8	3 6. 7
4 5	9 1. 3	6 1. 7
4 6	8 5. 7	- 4 3. 7
4 7	9 9. 4	9 1. 3
4 8	9 5. 6	9 3. 3
4 9	9 4. 3	8 1. 5
5 0	9 9. 5	9 6. 3

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

5 1	9 8 . 6	9 4 . 9
5 2	8 5 . 4	8 6 . 6
5 3	9 9 . 2	9 2 . 0
5 4	9 9 . 6	9 2 . 2
5 5	9 9 . 4	9 5 . 8
5 6	9 8 . 3	9 2 . 9
5 7	9 6 . 0	7 6 . 8
5 8	9 8 . 3	9 4 . 7
5 9	9 9 . 2	9 4 . 5
6 0	9 9 . 4	4 2 . 7
6 1	9 8 . 5	5 9 . 7
6 2	9 9 . 1	7 4 . 9
6 3	9 6 . 9	9 5 . 5
6 4	9 0 . 1	5 3 . 3
6 5	9 7 . 1	8 3 . 9
6 6	9 4 . 9	9 1 . 1
6 7	9 6 . 8	9 1 . 8
6 8	9 8 . 3	9 2 . 3
6 9	9 9 . 6	9 6 . 4
7 0	9 5 . 4	9 3 . 3
7 1	9 7 . 9	9 3 . 8
7 2	9 7 . 8	7 9 . 5
7 3	9 2 . 9	8 1 . 7
7 4	9 5 . 3	8 2 . 1
7 6	9 9 . 0	9 0 . 4
7 7	9 7 . 0	3 0 . 7

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

7 8	9 9. 2	8 6. 3
7 9	9 8. 7	9 0. 7
8 1	9 6. 4	8 8. 2
8 2	9 4. 5	- 8. 7
8 3	8 7. 1	1 6. 0
8 4	8 2. 2	2 3. 7
8 5	9 6. 0	4 4. 9
8 6	9 5. 9	4 2. 2
8 7	9 8. 1	8 4. 4
8 9	6 7. 5	- 2 1. 6
9 0	6 3. 4	1. 0
9 1	8 8. 4	2 0. 5
9 2	9 7. 2	5 1. 8
9 3	9 8. 7	9 6. 2
9 4	8 9. 1	1 9. 4
9 5	9 7. 1	9 0. 9
9 6	9 9. 2	9 6. 5
9 7	9 6. 0	6 9. 9
9 8	9 8. 2	9 0. 5
1 0 1	9 8. 3	9 5. 7
1 0 4	9 6. 9	7 6. 2
1 0 5	9 3. 9	8 9. 6
1 0 6	9 3. 3	8 0. 7
1 0 7	9 5. 0	9 2. 3
1 0 8	9 7. 6	9 4. 7
1 0 9	8 8. 8	8 3. 0

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1 1 0	9 8 . 9	9 4 . 7
1 1 1	9 8 . 7	9 6 . 7
1 1 2	9 5 . 9	9 3 . 1
1 1 3	9 7 . 1	9 4 . 8
1 1 4	9 4 . 1	8 8 . 9
1 1 5	9 4 . 3	8 9 . 0
1 1 6	9 6 . 7	8 6 . 3
1 1 7	9 3 . 0	8 9 . 2
1 1 8	9 6 . 3	9 4 . 1
1 1 9	9 1 . 7	8 8 . 1
1 2 0	9 7 . 9	9 3 . 8
1 2 1	9 6 . 5	8 5 . 5
1 2 2	9 7 . 2	8 4 . 5
1 2 3	9 3 . 4	7 6 . 6
1 2 5	9 9 . 1	9 4 . 6
1 2 6	9 7 . 8	9 5 . 8
1 2 7	8 6 . 4	8 1 . 8
1 2 8	9 5 . 0	8 7 . 2
1 2 9	8 5 . 8	7 5 . 4
1 3 9	6 0 . 2	- 4 8 . 2
1 4 0	9 6 . 7	9 4 . 2
1 4 1	9 6 . 4	8 3 . 3
1 4 2	9 6 . 9	9 5 . 1
1 4 3	9 3 . 8	9 1 . 6
1 4 4	9 6 . 8	9 1 . 8
1 4 5	9 5 . 5	9 2 . 9

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1 4 6	9 7 . 0	9 4 . 2
1 4 7	9 6 . 8	8 4 . 5
1 4 8	9 2 . 8	7 7 . 1
1 4 9	9 7 . 1	8 5 . 4
1 5 0	9 5 . 1	9 1 . 4
1 5 1	7 1 . 8	- 4 2 . 8
1 5 2	7 0 . 6	- 5 6 . 8
1 5 3	8 8 . 7	4 9 . 1
1 5 4	4 8 . 2	- 3 1 . 0
1 5 5	9 4 . 1	8 5 . 6
1 5 6	7 4 . 9	7 . 3
1 5 7	9 8 . 1	8 6 . 2
1 5 8	9 5 . 6	9 1 . 0
1 5 9	9 6 . 3	8 9 . 1
1 6 0	9 9 . 2	8 6 . 2
1 6 1	9 2 . 6	8 6 . 3
1 6 3	8 2 . 0	7 0 . 9
1 6 4	9 8 . 6	9 4 . 9
1 6 5	9 5 . 1	8 8 . 2
1 6 6	9 7 . 9	8 2 . 4
1 6 7	9 5 . 7	3 2 . 4
1 6 8	9 6 . 8	3 8 . 3
1 6 9	8 8 . 1	1 4 . 5
1 7 0	5 6 . 4	- 4 0 . 0
1 7 1	9 5 . 8	3 3 . 7
1 7 2	9 7 . 5	8 8 . 6

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

180	42.8	-23.1
181	98.7	96.5
182	94.4	85.3
183	92.4	92.6
184	93.8	20.0
185	69.7	-1.5
186	95.2	88.4
187	67.2	4.6
188	94.4	83.6
189	82.0	-8.4
190	71.7	-32.4
191	98.1	90.5
192	87.6	28.8
193	96.1	70.1
194	88.7	46.1
195	98.3	95.7
196	97.5	86.8
197	92.4	84.5
198	97.8	93.6
199	96.8	87.8
200	89.6	36.3
201	95.9	92.5
202	78.8	-41.8
203	72.1	2.4
204	67.0	-5.8
205	95.0	79.7

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

206	89.4	85.1
207	95.9	70.2
208	97.3	90.7
209	82.8	55.8
210	94.2	80.7
211	96.0	82.2
212	58.6	50.8
213	84.0	51.9
214	91.3	49.6
215	60.4	33.3
216	96.5	87.6
217	97.7	95.0
218	78.6	34.6
219	85.8	45.0
220	90.3	31.8
221	90.0	66.9
222	90.1	74.0
223	84.8	40.8

#### 産業上の利用可能性

本発明の医薬は転写因子NF- $\kappa$ Bの活性化阻害作用を有し、さらに炎症性サイトカインの産生遊離抑制作用を有するので、NF- $\kappa$ B活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療剤として有用である。

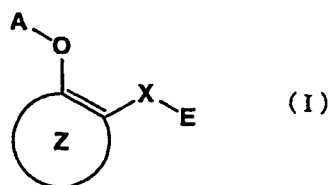


WO 02/49632

PCT/JP01/11084

## 請求の範囲

## 1. 下記一般式 (I) :



(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし4である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

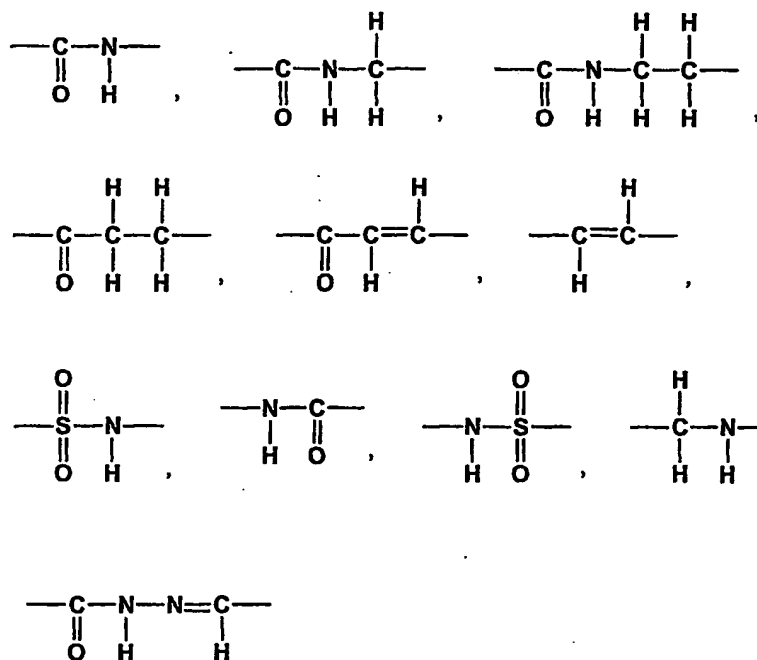
環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF-κB活性化阻害作用を有する医薬。

2. Xが、下記連結基群αより選択される基（該基は置換基を有していてもよい）である請求の範囲第1項に記載の医薬。

[連結基群α] 下記式：

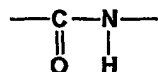
WO 02/49632

PCT/JP01/11084



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)

3. Xが、下記式：



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)で表される基(該基は置換基を有していてもよい)である請求の範囲第1項に記載の医薬。

4. Aが、水素原子である請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の医薬。

5. 環Zが、 $C_6 \sim C_{10}$ のアレーン(該アレーンは、式-O-A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよい)、又は6ないし13員のヘテロアレーン(該ヘテロアレーンは、式-O-A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよい)である請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

1 項に記載の医薬。

6. 環 Z が、下記環群  $\beta$  :

[環群  $\beta$ ] ベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環、インドール環、キノキサリン環、およびカルバゾール環

より選択される環（該環は、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよい）である請求の範囲第1項ないし第5項のいずれか1項に記載の医薬。

7. 環 Z が、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環である請求の範囲第6項に記載の医薬。

8. 環 Z が、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にハロゲン原子を更に有していてもよいベンゼン環である請求の範囲第7項に記載の医薬。

9. E が、置換基を有していてもよい  $C_6 \sim C_{10}$  のアリール基、又は置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリール基である請求の範囲第1項ないし第8項のいずれか1項に記載の医薬。

10. E が、置換基を有していてもよいフェニル基である請求の範囲第9項に記載の医薬。

11. E が、3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル基である請求の範囲第10項に記載の医薬。

12. E が、置換基を有していてもよい5員のヘテロアリール基である請求の範囲第8項に記載の医薬。

13. 下記物質群  $\delta$  :

[物質群  $\delta$ ] 腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン

WO 02/49632

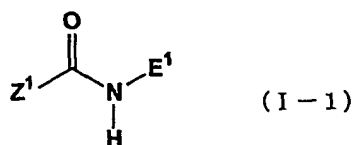
PCT/JP01/11084

ー2、インターロイキンー6、インターロイキンー8、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン $\beta$ 、細胞接着因子であるICAM-1、VCAM-1、ELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、 $\beta$ 2-ミクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc、HIVの遺伝子由来の転写産物、HTLV-1の遺伝子由来の転写産物、シミアンウイルス40の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウイルスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウイルスの遺伝子由来の転写産物

より選択される1又は2以上の物質の遺伝子の発現抑制剤である、請求の範囲第1項ないし第12項のいずれか1項に記載の医薬。

14. 炎症性サイトカイン産生遊離抑制剤又は免疫抑制剤である、請求の範囲第1項ないし第12項のいずれか1項に記載の医薬。

15. 下記一般式(I-1)：



(式中、 $\text{Z}^1$ は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基を表し、 $\text{E}^1$ は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のハロゲン化アルキル基2個で置換されたフェニル基(該フェニル基は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のハロゲン化アルキル基2個の他に更に置換基を有していてもよい)を表す)で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物(ただし、下記の化合物を除く)：

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ブromo-2-ヒド

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

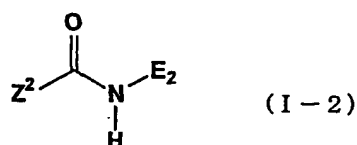
ロキシベンズアミド、

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-  
ヨードベンズアミド、

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-  
ニトロベンズアミド、及び

2-ヒドロキシ-N- [2, 3, 5-トリス (トリフルオロメチル) フェニル]  
ベンズアミド)。

16. 下記一般式 (I-2) :



(式中、Z<sup>2</sup>は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、  
又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基を表し、

E<sup>2</sup>は、3位又は5位が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基であるフェニル基 (該  
フェニル基は、3位又は5位のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基の他に、更に置  
換基を有していてもよい (但し、該置換基がC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のハロゲン化アルキル基で  
ある場合は除く)) を表す) で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和  
物若しくはそれらの溶媒和物 (ただし、下記の化合物を除く :

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ベ  
ンズアミド、

5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ベ  
ンズアミド、

2-ヒドロキシ-5-ヨード-N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ベ  
ンズアミド、

5-クロロ-N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-  
ヒドロキシベンズアミド、

5-クロロ-N- [5-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-

WO 02/49632

PCT/JP01/11084

ヒドロキシベンズアミド、

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(6,6,6-トリフルオロヘキシルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-トリフルオロメチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)スルファニル]フェノキシ}フェニル)ベンズアミド、

N-[4-(ベンゾチアゾール-2-イル)スルファニル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、

5-クロロ-N-[2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、

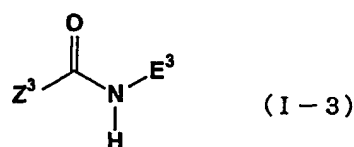
5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

5-クロロ-N-[2-(4-クロロフェニル)スルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(1-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、及び

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド)。

17. 下記一般式 (I-3) :

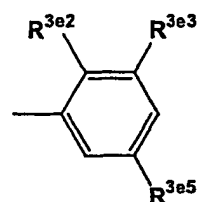


(式中、Z<sup>3</sup>は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基を表し、

WO 02/49632

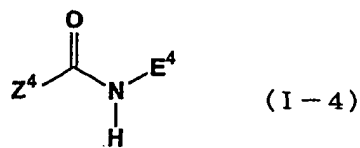
PCT/JP01/11084

E<sup>3</sup>は、下記式：



(式中、R<sup>3e2</sup>及びR<sup>3e3</sup>は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヒドロキシ基を表し(但し、R<sup>3e2</sup>及びR<sup>3e3</sup>が同時に水素原子である場合は除く)で表される基を表し、R<sup>3e5</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>の炭化水素基を表す)で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

18. 下記一般式 (I-4)：



(式中、Z<sup>4</sup>は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、又は5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基を表し、

E<sup>4</sup>は、下記式：



(式中、R<sup>4e4</sup>は、置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、R<sup>4e5</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいアシル基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表す)で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(See extra sheet.)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
(See extra sheet.)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/65449, A2 (Smithkline Beecham Corp.), 23 December, 1999 (23.12.99), (Full text) & AU 9940255 A	1-18
X	Madan Babita et al., "2'-Hydroxychalcone inhibits nuclear factor- $\kappa$ B and blocks tumor necrosis factor- $\alpha$ -and lipopolysaccharide-induced adhesion of neutrophils to human umbilical vein endothelial cells", Mol. Pharmacol., Vol.58, No.3 (October 2000), pages 526 to 533 (Particularly, abstract, page 531)	1,2,4-10,13, 14
X A	EP, 221211, A1 (Unilever PLC.), 13 May, 1987 (13.05.87), (Family: none) (Particularly, page 6, lines 1, 3, 6)	16 1-15,17,18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
21 February, 2002 (21.02.02)Date of mailing of the international search report  
12 March, 2002 (12.03.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11084

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 62-99329, A (Unilever N.V.), 08 May, 1987 (08.05.87), (Particularly, claim 7) & US 4560549 A                      & US 4725590 A & US 4742083 A	16 1-15,17,18
X A	US, 6117859, A (The Research Foundation of State University of New York), 12 September, 2000 (12.09.00), (Particularly, column 4, line 17 to column 6, line 19) & US 5958911 A	16 1-15,17,18
X	US, 4358443, A (The Research Foundation of State University of New York), 09 November, 1982 (09.11.82), (Particularly, column 10; Example 4; Table 1) & US 4287191 A                      & EP 38192 A1 & JP 57-112360 A	16
A	Naoki MATSUMOTO et al., "Synthesis of NK-κB Activation Inhibitors Derived from Epoxyquinomicin C", Bioorg. Med. Chemical Lett., Vol.10, No.9 (May 2000), Pages 865 to 869	1-18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11084

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/055, 31/166, 31/12, 31/18, 31/167, 31/136, 31/17, 31/695, 31/5375, 31/357, 31/404, 31/44, 31/498, 31/403, 31/415, 31/421, 31/422, 31/433, 31/428, 31/505, 31/47, 31/40, 31/381, 31/426, 31/437, 31/4402, 31/4453, 31/445, C07D295/192, 321/10, 215/12, 213/82, 209/42, 241/44, 209/88, 333/68, 231/40, 263/48, 413/14, 285/12, 213/75, 239/47, 209/08, 209/42, 215/38, 209/88, 207/325, 333/24, 277/30, 471/04, 213/56, 295/192, 211/16, 207/48, 213/76, 277/46, 277/56, 413/14, C07C235/60, 233/75, A61P43/00, 19/02, 29/00, 37/06, 17/00, 21/00, 21/04, 9/00, 1/04, 1/16, 13/12, 1/18, 19/06, 9/10, 17/06, 37/08, 11/00, 3/04, 3/10, 3/06, 27/02, 25/28, 35/00, 35/02, 15/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/055, 31/166, 31/12, 31/18, 31/167, 31/136, 31/17, 31/695, 31/5375, 31/357, 31/404, 31/44, 31/498, 31/403, 31/415, 31/421, 31/422, 31/433, 31/428, 31/505, 31/47, 31/40, 31/381, 31/426, 31/437, 31/4402, 31/4453, 31/445, C07D295/192, 321/10, 215/12, 213/82, 209/42, 241/44, 209/88, 333/68, 231/40, 263/48, 413/14, 285/12, 213/75, 239/47, 209/08, 209/42, 215/38, 209/88, 207/325, 333/24, 277/30, 471/04, 213/56, 295/192, 211/16, 207/48, 213/76, 277/46, 277/56, 413/14, C07C235/60, 233/75, A61P43/00, 19/02, 29/00, 37/06, 17/00, 21/00, 21/04, 9/00, 1/04, 1/16, 13/12, 1/18, 19/06, 9/10, 17/06, 37/08, 11/00, 3/04, 3/10, 3/06, 27/02, 25/28, 35/00, 35/02, 15/00

Minimum Documentation Searched(classification system followed by classification symbols)

REMARK CONCERNING THE SUBJECT OF SEARCH:

Each of claims 1-14 relates to medicines containing an extraordinary variety of compounds as the active ingredient.

However, only a small part of the compounds represented by the general formula (I) are supported by the description within the meaning of Article 6 of the PCT and disclosed within the meaning of Article 5 of the PCT.

Therefore, this search has been carried out with priority given to the part supported by the description and disclosed therein, that is, to Examples.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/11084

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/055, 31/166, 31/12, 31/18, 31/167, 31/136, 31/17, 31/695, 31/5375, 31/357, 31/404, 31/44, 31/498, 31/403, 31/415, 31/421, 31/422, 31/433, 31/428, 31/505, 31/47, 31/40, 31/381, 31/426, 31/437, 31/4402, 31/4453, 31/445, C07D295/192, 321/10, 215/12, 213/82, 209/42, 241/44, 209/88, 333/68, (特別ページに続く)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/055, 31/166, 31/12, 31/18, 31/167, 31/136, 31/17, 31/695, 31/5375, 31/357, 31/404, 31/44, 31/498, 31/403, 31/415, 31/421, 31/422, 31/433, 31/428, 31/505, 31/47, 31/40, 31/381, 31/426, 31/437, 31/4402, 31/4453, 31/445, C07D295/192, 321/10, 215/12, 213/82, 209/42, 241/44, 209/88, 333/68, (特別ページに続く)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999. 12. 23 (文献全体) & AU 9940255 A	1-18
X	Madan Babita et al., "2'-Hydroxychalcone inhibits nuclear factor- $\kappa$ B and blocks tumor necrosis factor- $\alpha$ - and lipopolysaccharide-induced adhesion of neutrophils to human umbilical vein endothelial cells", Mol. Pharmacol., Vol. 58, No. 3 (October 2000) pp. 526-533 (特に、abstract及び531頁)	1, 2, 4-10, 13, 14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.02.02

国際調査報告の発送日

12.03.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲英子

印

4C

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/11084

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP 2 212 11 A1 (UNILEVER PLC) 1987. 05. 13 (ファミリーなし) (特に、6頁1, 3, 6行)	16 1-15, 17, 18
X A	JP 62-99329 A (ユニリーバー・ナームローゼ・ベン ノートシャープ) 1987. 05. 08 (特に、クレーム7) & US 4560549 A & US 4725590 A & US 4742083 A	16 1-15, 17, 18
X A	US 6117859 A (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 2000. 09. 12 (特に、第4欄17行~第6欄19行) & US 5958911 A	16 1-15, 17, 18
X	US 4358443 A (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 1982. 11. 09 (特に、第10欄EXAMPLE 4及びTABLE 1) & US 4287191 A & EP 38192 A1 & JP 57-112360 A	16
A	Naoki MATSUMOTO et al., "Synthesis of NK- $\kappa$ B Activation Inhibitors Derived from Epoxyquinomicin C", Bioorg. Med. Chemical Lett., Vol. 10, No. 9 (MAY 2000) pp. 865-869	1-18

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/11084

## 「A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））」の続き

231/40, 263/48, 413/14, 285/12, 213/75, 239/47, 209/08, 209/42, 215/38, 209/88, 207/325, 333/24, 277/30, 471/04, 213/56, 295/192, 211/16, 207/48, 213/76, 277/46, 277/56, 413/14, C07C235/60, 233/75, A61P43/00, 19/02, 29/00, 37/06, 17/00, 21/00, 21/04, 9/00, 1/04, 1/16, 13/12, 1/18, 19/06, 9/10, 17/06, 37/08, 11/00, 3/04, 3/10, 3/06, 27/02, 25/28, 35/00, 35/02, 15/00

## 「B. 調査を行った分野」の続き

231/40, 263/48, 413/14, 285/12, 213/75, 239/47, 209/08, 209/42, 215/38, 209/88, 207/325, 333/24, 277/30, 471/04, 213/56, 295/192, 211/16, 207/48, 213/76, 277/46, 277/56, 413/14, C07C235/60, 233/75, A61P43/00, 19/02, 29/00, 37/06, 17/00, 21/00, 21/04, 9/00, 1/04, 1/16, 13/12, 1/18, 19/06, 9/10, 17/06, 37/08, 11/00, 3/04, 3/10, 3/06, 27/02, 25/28, 35/00, 35/02, 15/00

## &lt;調査の対象について&gt;

請求の範囲 1 - 14 は、いずれも、非常に広範な化合物を有効成分とする医薬に関する発明である。

しかし、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、PCT 5 条の意味において開示されているのは、式 I に包含される化合物のうちのわずかな部分にすぎない。

したがって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、実施例を中心にして行った。